Aus der Angiologischen Arbeitsgruppe (Prof. Dr. H. Heidrich) der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg und der Inneren Abteilung (Prof. Dr. H. Heidrich) des Franziskus-Krankenhauses Berlin.

Blutungs- und Nebenwirkungshäufigkeit bei Langzeittherapie mit Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Friedrich Schwabe
aus
Bispingen

~~1984~~
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0050

Aus der Angiologischen Arbeitsgruppe (Prof. Dr. H. Heidrich) der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg und der Inneren Abteilung (Prof. Dr. H. Heidrich) des Franziskus-Krankenhauses Berlin.

Blutungs- und Nebenwirkungshäufigkeit bei Langzeittherapie mit Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmern

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Friedrich Schwabe
aus
Bispingen
1984

Referent : Prof. Dr. H. Heidrich

Korreferent : Prof. Dr. A. Distler

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. 7. 1985

Gliederung

1.	Problemstellung	5
1.2.	Notwendigkeit und Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe	5
2.	Antikoagulantien	8
2.1.	Pharmakologie	8
2.1.1.	Struktur und Wirkungsmechanismus	8
2.1.2.	Pharmakokinetik	10
2.2.	Indikationen	12
2.2.1.	Dauer der Antikoagulation	21
2.3.	Kontraindikationen	24
2.4.	Interferenz mit anderen Pharmaka	26
2.4.1.	Abschwächung der Antikoagulantien-Wirkung	29
2.4.2.	Verstärkung der Antikoagulantien-Wirkung	31
2.5.	Problematik der Wirksamkeits-beurteilung	33
2.6.	Nebenwirkungen und Blutungen	34
2.6.1.	Komplikationen nach Angaben der Literatur	34
2.6.2.	Blutungen nach Angaben der Literatur	45
2.6.3.	Komplikationen aus 4 relevanten Studien	66
3.	Thrombocytenaggregationshemmer	70
3.1.	Prinzip und Möglichkeiten	70
3.2.	Pharmakologie	72
3.2.1.	Pharmakokinetik	72
3.2.2.	Wirkungsmechanismus der ASS	74
3.2.3.	Interferenzen	76
3.3.	Indikationen	78
3.3.1.	Dosierung	85
3.4.	Kontraindikationen zur Therapie mit ASS	86
3.5.	Nebenwirkungen	87
3.5.1.	Nebenwirkungen nach Angaben der Literatur	87
3.5.2.	Nebenwirkungen aus Studien	96

4.	Eigene Untersuchungen	102
4.1.	Untersuchungsmethodik und Definition der Nebenwirkungen	102
4.2.	Patienten	103
4.2.1.	Sozialmedizinische Aspekte	105
4.2.2.	Statistische Auswertungsmethode	107
4.3.	Ergebnisse	108
4.3.1.	Cumarinbehandelte Patientengruppe	108
4.3.1.1.	Indikationen zur Antikoagulation	108
4.3.1.1.1.	Compliance	109
4.3.1.2.	Cumarin-Dosierung und Überwachung der Therapie	110
4.3.1.3.	Dauer der Cumarin-Therapie	113
4.3.1.4.	Beobachtete Nebenwirkungen	115
4.3.1.4.1.	Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen	115
4.3.1.4.2.	Korrelation von Patienten und Behandlungsparametern zu Nebenwirkungen und Blutungen unter Marcumar®	119
4.3.2.	Acetylsalicylsäure	134
4.3.2.1.	Indikationen	134
4.3.2.1.1.	Compliance	134
4.3.2.2.	ASS-Dosierung und Überwachung der Therapie	135
4.3.2.3.	Dauer der Therapie	136
4.3.2.4.	Beobachtete Nebenwirkungen unter ASS	137
4.3.2.4.1.	Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen	137
4.3.2.4.2.	Korrelation von Patienten und Behandlungsparametern zu Nebenwirkungen unter ASS	140
4.4.	Diskussion	150
4.5.	Zusammenfassung	171
5.	Literatur-Verzeichnis	176

1. Problemstellung

Innerhalb der antithrombotisch wirksamen Langzeitbehandlung finden die Cumarinderivate und die Thrombocytenaggregationshemmer Anwendung.
Die Antikoagulantien sind jetzt schon fast 40 Jahre und die Thrombocytenaggregationshemmer seit 17 Jahren auf dem deutschen Pharmamarkt.

In den letzten Jahren wurde der Wert der Antikoagulantien aufgrund fehlender Erfolge sowie der Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen immer wieder infrage gestellt. Insbesondere die Gefahr von Blutungskomplikationen ist ein erhebliches Risiko der Antikoagulantientherapie und gibt Anlaß zu der Frage, wie weit der Nutzen der Antikoagulantien mit den Nebenwirkungen korreliert und unter welchen Bedingungen eine Antikoagulation heute noch befürwortet werden kann.

Da aber für einige Erkrankungen die Indikation zur Antikoagulation erwiesen ist und die Angaben über Nebenwirkungen bei Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmern in der Literatur divergieren, wurde jetzt in einer Retrospektivstudie geprüft, wie häufig Nebenwirkungen unter Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien bei Patienten in einer internistisch angiologischen Poliklinik auftreten.

1.2. Notwendigkeit und Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe

Nach MARSHALL (121) machen die thromboembolischen Erkrankungen des arteriellen und venösen Systems in der BR Deutschland etwa 50 % aller Todesursachen aus. An einem Herzinfarkt sterben zur Zeit jährlich etwa 150.000 Menschen, an Lungenembolien etwa 20.000. Etwa 2 % der 35 bis 44-jährigen und 5 % der 45 bis 54-jährigen Männer haben eine periphere arterielle Verschlußkrankheit, eine Erkrankung, die immer mit thrombotischen Prozessen einhergeht. (121)
Die Häufigkeit der tiefen Venenthrombose liegt nach BOLLINGER (24) in einem allgemein internistischen Sektionsgut zwischen 40 - 60 %, die Prävalenz an Lungenembolien zwischen 15 und 20 %.

SCHARRER (173) führt das Ansteigen thromboembolischer Erkrankungen und deren Komplikationen auf folgende Faktoren zurück:

1. das wachsende Lebensalter der Bevölkerung
2. die längere Überlebensrate bei schweren Erkrankungen
3. die zunehmenden operativen Eingriffe

Die Zahlen von MARSHALL (121) und BOLLINGER (24) zeigen eindrucksvoll die enorme sozialmedizinische Bedeutung der thromboembolischen Erkrankungen. Gleichzeitig erfordern diese Erkrankungen in vermehrtem Umfang thromboseprophylaktische Maßnahmen.

Die primäre Prävention besteht in der konsequenten Reduktion und Ausschaltung von Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Adipositas). Die sekundäre Prävention besteht in der Anwendung:

1. physikalischer Verfahren wie Bewegungsübungen, Stützstrümpfe, Frühmobilisierung
2. in der gezielten medikamentösen Prophylaxe mit Antithrombotika

Da die physikalischen Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe nach MARSHALL (121) die tödlichen Lungenembolien nur auf ein Achtel und die tiefen Venenthrombosen auf ein Viertel reduzieren, liegt der Schwerpunkt der Thromboseprophylaxe in der Therapie mit Antithrombotika.
Das Prinzip der Antithrombotika ist die Hemmung der Entwicklung von Thrombosen durch Eingriff in den Blutgerinnungsmechanismus.

Nach ALBERT et al (1) kann man folgende Substanzgruppen mit antithrombotischen Eigenschaften unterscheiden:

1. vorwiegend auf den plasmatischen Anteil der Hämostase wirkend:
   Antikoagulantien, die unmittelbar hemmend in das Gerinnungssystem eingreifen, wie Kumarine, Heparin, Heparinoide
2. vorwiegend auf den thrombocytären Anteil der Hämostase wirkend:
   Thrombocytenaggregationshemmer, die eine für die Thrombusbildung entscheidende Reaktion der Blutplättchen verhindern, wie ASS (Acetylsalicylsäure)

3. vorwiegend auf den strömungsdynamischen Anteil der Hämostase wirkend:
   Verbesserung der Blutströmung und Fließeigenschaft des Blutes
   Fibrinspaltende Enzyme, (Arwin^{R}), niedermolekulare Dextrane

Die Wahl des Antithrombotikums zur Thromboseprophylaxe richtet sich laut HEENE (68) nach:

1. den pathogenetischen Faktoren der Thrombose
2. deren Lokalisation
3. deren Beziehung zum Typ der Grunderkrankung unter Berücksichtigung des Gefäßbezirkes, in dem sich das thrombotische Ereignis manifestiert.

Zur Langzeit- und Rezidivbehandlung von thromboembolischen Komplikationen innerhalb des arteriellen und venösen Systems stehen 2 Substanzgruppen zur Verfügung:

1. die indirekten Antikoagulantien vom Cumarintyp
2. die Thrombocytenaggregationshemmer wie ASS

2. Antikoagulantien

2.1. Pharmakologie

2.1.1. Struktur und Wirkungsmechanismus

Cumarinderivate, die Abkömmlinge des Hydroxy-Cumarins, lassen sich in 2 Gruppen, (Mono- und Dicumarole) einteilen, deren wesentliches Unterscheidungsmerkmal in der Anzahl der pro Molekül vorhandenen Grundgerüste des Cumarins liegt. Bei den Dicumarolen, zu denen die Präparate Dicumarol^{R} und Tromexan^{R} gehören, sind zwei 4-Hydroxy-Cumarin-Ring-Systeme über eine substituierte Methinbrücke miteinander verbunden. Die Monocumarole, mit den Präparaten Marcumar^{R}, Coumadin^{R} und Sintrom^{R} haben nur ein 4-Hydroxy-Cumarin-Ringsystem mit Substitution in Stellung 3. (137)

Der antikoagulantorische Effekt dieser überwiegend oral verabfolgten Präparate scheint nach JAENECKE (86) mit der Substitution in Stellung 3 vergesellschaftet zu sein. JAENECKE (86) meint, daß je nach Zahl der in Stellung 3 angelagerten Reste eine mehr oder weniger starke Antikoagulantienwirkung nachweisbar ist.

Aufgrund der schlechten Verträglichkeit der Dicumarole sowie der Nebenwirkungen mit abnormer Gefäßerweiterung, Exsudation und Hämorrhagien sowie Leberschädigungen (Verfettungen und zentralen Lebernekrosen) werden diese Präparate in Deutschland nicht verwendet. (86)

Cumarine sind synthetische Verbindungen. Sie entfalten bei Zusatz von Vollblut keine gerinnungshemmenden Wirkungen. Sie wirken indirekt, d. h. sie müssen im Körper erst resorbiert und metabolisiert werden, bevor sie wirksam werden.

Die im Handel befindlichen Präparate unterscheiden sich bezüglich ihrer Wirksamkeit nur gering und der Wirkungsmechanismus ist bei allen Substanzen gleich (86).

Die Cumarinderivate wirken im wesentlichen auf plasmatische Gerinnungsfaktoren. Nach MUTSCHLER (137) wird angenommen, daß die Cumarine Vitamin K aus seiner Apoenzym-Bindung verdrängen und dadurch die Carboxylierung von Glutaminsäuren in den Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes II, VII, IX und

X in der Leber unterbleibt. Diese inkompletten Gerinnungsfaktoren (PIVKA = protein induced by vitamin K absence) werden nach THALER und NIESNER (204) in die Blutzirkulation abgegeben, zeigen jedoch eine stark verminderte Gerinnungsaktivität.
Die Abbaugeschwindigkeit dieser Proteine wird nicht beeinträchtigt. Auch werden andere Leberfunktionen durch Cumarine nicht spezifisch beeinflußt (23).

Nach MARX (123) setzen die Cumarinderivate durch Verdrängung des Vitamin K die Intensität der Synthese der Gerinnungsproteine, d. h. Faktor II, VII, IX und X herab. Sie hemmen damit indirekt die Gewebsthrombokinasewirkung und die Blutthrombokinase- und Thrombinbildung. Die Thrombinwirkung wird nicht gehemmt.

Die Wirkung der Cumarin-Präparate setzt nicht sofort, sondern erst nach einer Latenz von 1 - 3 Tagen ein. Die Wirkungsverzögerung beruht nicht auf einer langsamen Resorption sondern darauf, daß diese Arzneimittel erst nach ihrer Metabolisierung wirksam werden. Eine maximale Verminderung findet man nach SCHRÖR (184) bei Faktor VII nach 2 - 3 Tagen, bei den anderen Faktoren erst nach 5 - 7 Tagen.

Von besonderem praktischen Interesse ist auch der entgegengesetzte Prozeß, die Aufhebung der Synthesehemmung nach Absetzung einer Antikoagulantien-Therapie. Hierbei sind für eine 90 %-ige Änderung der Syntheserate bei Faktor VII 20 Stunden erforderlich, bei Faktor IX 65 Stunden, bei Faktor X 130 Stunden und bei Faktor II 8 Tage. Daraus wird verständlich, daß jede Änderung der Cumarinplasmakonzentration erst mit einer zeitlichen Latenz von mindestens 12 Stunden am Gerinnungsstatus sichtbar wird und auch die i.v.-Gabe des Antidots Vitamin K_1 (Konakion) erst nach 6 - 12 Stunden zu einer Aufhebung der Cumarinwirkung führt (184).

2.1.2 Pharmakokinetik

Die Antikoagulantien werden aufgrund ihrer starken Lipophilie und ihres leicht sauren Charakters (pH 4,8 - 5,8) mit Ausnahme von Dicumarol^{R} rasch und beinahe vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert (55).

O´ REILLY und AGGELER (145) konnten zeigen, daß die Geschwindigkeit der Resorption der Antikoagulantien von der Art ihrer Applikation abhängt, wobei Lösungen schneller resorbiert werden als Pulver und diese wiederum schneller als Tabletten. Aufgrund ihrer Lipophilie kann die Resorption durch Gallensäuren und ihre Salze gesteigert werden. Nach JAENECKE (86) werden nach kompletter Resorption keine Cumarinderivate im Stuhl gefunden. Mit Ausnahme von Tromexan^{R} werden alle Cumarinderivate metabolisiert im menschlichen Urin ausgeschieden. Diese Metaboliten werden teilweise in die Galle sezerniert und nach erneuter Resorption aus dem Intestinaltrakt über die Nieren eliminiert (86).

Im Blut zeigen die oralen Antikoagulantien eine hohe Eiweißbindung (Marcumar^{R} 99 %) und werden nahezu vollständig an Albumine gebunden (151). Dieser proteingebundene Anteil ist biologisch unwirksam, unterliegt nicht der Verstoffwechselung und wird nicht ausgeschieden. Nach THALER und NIESNER (204) steht nur der ungebundene Anteil (Marcumar^{R} 1 %) zur Hemmung der Vitamin K-Funktion in der Leberzelle zur Verfügung.

Nach PREISS (151) muß mit erheblichen interindividuellen Schwankungen der Proteinbindungsfähigkeit der Cumarine gerechnet werden. An 31 kardiovaskulär erkrankten Patienten differierte der ungebundene Anteil des Warfarins zwischen 98,11 % und 99,56 % des totalen Plasmawarfaringehaltes.

Nach O´REILLY und AGGELER (145) sollen Cumarine nicht in den Liquor cerebrospinalis eindringen, dagegen in Lunge, Leber, Milz und Nieren akkumuliert werden. PREISS (151) nimmt nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse an, daß orale Antikoagulantien in unveränderter Form nicht aus dem Plasma in die Muttermilch einzudringen vermögen, wohl aber die Plazentaschranke passieren.

Die Cumarinderivate haben eine lange biologische Halbwertzeit. Nach JAENECKE (86) sind die hohen Eiweißbindungen mit ein Grund für die lange Plasmahalbwertzeit der gängigen Cumarinderivate. Lediglich Tromexan^{R} mit der geringsten Plasma-Eiweißbindung von 90 % hat eine auffallend kurze Halbwertzeit von etwa 2,5 Stunden. Weiter bedingen unterschiedliche Metabolisierungsraten die Differenzen der Halbwertzeit. Dann müssen noch genetische Faktoren, wie aus Untersuchungen an Zwillingen bekannt wurde, eine Rolle spielen (86).

In Tabelle 1 sind die Halbwertzeiten der therapeutisch gebräuchlichsten Cumarine dargestellt.

Die Halbwertzeiten lassen eine grobe Einteilung in

1. kurzwirksame (Tromexan^{R})
2. mittellange (Sintrom^{R},Coumadin^{R})
3. langwirksame Verbindungen (Marcumar^{R})

erkennen, die die Dauer der Wirkung, nicht aber den Beginn der Wirkung bezeichnen.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten von Cumarinen und ihre Dosierung (86, 119, 173, 177)

Freiname	Phenprocoumon	Warfarin-Natrium	Acenocumarol	Athylbiscoum-acetat
Handelsname	Marcumar^{R}	Coumadin^{R}	Sintrom^{R}	Tromexan^{R}
Cumaringeh. Tabl.	3 mg	5 mg	4 mg	-
Erhaltungsdosis	3 mg	10 mg	4 - 8 mg	150 - 450 mg
Halbwertzeit (Stunden)	150	40	24	2,5
Maximaleffekt nach Stunden	48 - 72	36 - 48	24 - 48	18 - 24
Wirkungsdauer nach Absetzen (Tage)	7 - 10	4 - 6	1 - 4	1 - 2
Normalisierung der Gerinnung (Tage)	10 - 14	5 - 8	8 - 10	2 - 3

Nach Absetzen der Cumarintherapie vergehen zwischen 3 (Tromexan^{R}) und 10 - 14 Tagen (Marcumar^{R}), ehe sich die Gerinnungsverhältnisse normalisieren.

SCHARRER (173) meint, daß bei den Cumarinderivaten kein Rebound-Phänomen besteht. Es ist daher auch kein "Ausschleichen" des Medikamentes nötig.

2.2. Indikationen

Obwohl die Antikoagulantien nun schon seit mehr als 3 Jahrzehnten klinisch angewandt werden, besteht trotz umfangreicher Literatur zu den Indikationen keine einheitliche Auffassung. Allgemein kann gesagt werden, daß eine Antikoagulantien-Therapie immer dann indiziert ist, wenn ein vermehrtes Risiko für das Entstehen oder Fortschreiten thromboembolischer Erkrankungen besteht. Dieses Risiko ist abhängig von der Grundkrankheit.

Nach den Ergebnissen des Baseler Antikoagulantien-Symposiums (44) und JAENECKE (86) stehen folgende Indikationen mit Antikoagulantien zur Diskussion:

1. Thromboembolische Erkrankungen der venösen Gefäße
2. Thromboembolische Erkrankungen der arteriellen Gefäße mit Ausnahme des Herzinfarktes
3. Myocardinfarkt
4. Zerebrale arterielle Thrombose
5. Weitere spezielle Indikationen zur Thromboseprophylaxe

HEENE (68) nennt folgende Indikationen für eine Antikoagulantien-Therapie:

1. Venöse Thrombose in proximalen oder proximalen und distalen Extremitätenabschnitten
2. Zustand nach Lungenembolie
3. Arterielle Verschlußkrankheit der Stadien II und III
4. Mitralvitien mit absoluter Arrhythmie
5. Nach Klappenersatzoperationen
6. Nach Myokardinfarkt bei Vorliegen einer absoluten Arrhythmie oder eines Herzwandaneurysmas
7. Bei Kardiomyopathien mit ausgeprägter Insuffizienz und erhöhtem Thromboembolierisiko

HEIDRICH (70) erscheint eine Dauerantikoagulation unter folgenden Bedingungen indiziert:

1. Multiple Stenosen oder Gefäßverschlüsse im Fontaine-Stadium II
2. Zustand nach rekonstruktiven Gefäßoperationen mit schlechten peripheren Abschlußverhältnissen und multiplen nicht operierten Stenosen in anderen Gefäßarealen
3. Arterielle Verschlußkrankheiten mit komplizierender venöser Durchblutungsstörung
4. Zustand nach fibrinolytischer Behandlung und Rekanalisation nach Dotter
5. Gleichzeitig bestehende Koronarinsuffizienz und Zustand nach Myocardinfarkt

Eine detaillierte Aufstellung der Indikationen zur Thromboseprophylaxe mit indirekten Antikoagulantien gibt MARSHALL (121):

Tabelle 2

Indikationen zur Behandlung mit indirekten Antikoagulantien, Cumarin- und Phenylindandionpräparaten (121)

a) bei Erkrankungen des arteriellen Systems

1. Koronararterienverschluß
2. akuter Extremitätenarterienverschluß
3. chronische arterielle Verschlußkrankheit
4. Thrombangiitis obliterans
5. Nachbehandlung nach gefäßchirurgischen Eingriffen
6. Nachbehandlung nach Herzklappenoperationen
7. Mitralfehler mit Vorhofflimmern
8. Mesenterialarterienverschlüsse
9. Rethrombosierungsprophylaxe nach thrombolytischer Behandlung
10. Polyglobulie, Thrombozytose (relativ)

b) bei Erkrankungen des venösen Systems

1. akute Phlebothrombosen
2. postthrombotisches Syndrom
3. rezidivierende Phlebothrombosen
4. Thrombophlebitis migrans
5. Zentralvenenthrombosen der Retina
6. postoperative Thromboseprophylaxe (relativ)
7. Lungenembolie

Thromboembolische Erkrankungen der arteriellen Gefäße mit Ausnahme des Herzinfarktes

Bei der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit werden Antikoagulantien nach chirurgischem Eingriff, Lysebehandlung oder bei progressivem Verlauf mit dem Ziel angewandt, weitere Verschlüsse zu vermeiden. Der bloße Verdacht auf periphere arterielle Verschlußkrankheit wird nicht als Indikation zur Langzeitantikoagulation angesehen (20).

BURKHALTER, WIDMER und GLAUS (33) sowie LASCH (98) und LEICKERT (103) sind der Meinung, daß trotz des Fehlens statistisch einwandfreier prospektiver Studien, periphere chronische arterielle Durchblutungsstörungen unter einer Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien günstiger verlaufen.

LUND und TILGREN (116) sowie WIDMER und BAITSCH (224) stellten fest, daß in bereits stenosierten Femoral- und Popliteaarterien der vollständige Verschluß bei Dauerantikoagulantien signifikant seltener auftritt als ohne Antikoagulantientherapie.

HESS (78) und HAMMING et al (66) fanden bei mit Marcumar^{R} behandelten Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit eine signifikante Verminderung der Todesrate gegenüber den Patienten ohne Antikoagulantien-Therapie.

Thromboembolische Erkrankungen der venösen Gefäße

Die Antikoagulantien-Therapie bewirkt bei thromboembolischen Erkrankungen der venösen Gefäße zwar keine Auflösung des Thrombus, es kann aber infolge geringeren Fortschreitens der bereits bestehenden Thrombose ein positiver Effekt auf die postthrombotischen Folgen erwartet werden.

SEVITT und GALLAGHER (187) berichteten 1959 erstmals über die wirksame Prophylaxe der Antikoagulantien zur Reduzierung der Thrombosen und Lungenembolien bei 300 Frauen mit operativ behandelter Schenkelhalsfraktur. Die mit Antikoagulantien behandelte Gruppe zeigte eine wesentlich niedrigere Rate an Lungenembolien, Beinvenenthrombosen und Todesfällen als die Kontrollgruppe ohne Antikoagulantien-Therapie.

NIESNER und THALER (141) meinen, daß trotz des Fehlens statistisch einwandfreier Studien an der Wirksamkeit von Antikoagulantien in der Therapie tiefer Venenthrombosen kein Zweifel mehr bestehen kann. Vor allem wird die Zahl insbesondere der tödlichen Lungenembolien gesenkt.

JAENECKE (86) stellt fest, daß bei rezidivierenden Beinvenenthrombosen, einer Varicosis sowie bei einem postthrombotischem Syndrom eine Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien durchgeführt werden sollte. Hier ist die Dauerbehandlung mit Cumarinderivaten die Therapie der Wahl. Überall wo eine operierte oder thrombolytische Therapie klinisch nicht durchgeführt werden kann, sind Beckenvenenthrombosen, Thrombosen der Vena cava oder Thrombosen der Vena subclavia als Indikation für eine sofortige Antikoagulantien-Behandlung anzusehen.

Dagegen stellen nach JAENECKE (86) Thrombosen im Milz-, Pfortader- und Mesenterialvenenbereich oftmals mit hämorrhagischer Infarzierung großer Darmabschnitte oder Milzbezirke einhergehend, ebenso wie die oberflächliche Thrombophlebitis und Thrombophlebitis migrans, keine Indikation für eine Antikoagulantien-Therapie dar.

Myocardinfarkt

Die Antikoagulantien-Therapie wird beim Myocardinfarkt trotz 30-jähriger Erfahrung mit Antikoagulantien immer noch kontrovers beurteilt.

Seit NICHOL und FASSET (140) im Jahre 1947 erstmals eine Langzeitbehandlung mit oralen Antikoagulantien zur Prophylaxe des Myocard-Reinfarktes empfahlen, folgte eine Vielzahl von Studien und Veröffentlichungen. Dabei wird zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Therapie unterschieden.

Unter Kurzzeit-Therapie versteht man die Verabreichung von Antikoagulantien während des akuten Infarktstadiums, in der Regel vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Patienten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Das Hauptziel der Antikoagulantien-Therapie liegt beim akuten Herzinfarkt in der Verminderung von Wandthromben auf dem Endocard im Bereich der Infarktzone, weil solche Thromben potentielle Quellen arterieller Embolien sind. Gleichzeitig wirkt die Antikoagulantien-Therapie als Präventivmaßnahme gegen das Entstehen venöser Thrombosen und gegen Lungenembolien bei länger immobilisierten Patienten (141).

Nach HAASIS (64) konnten durch Einführung der Antikoagulantien-Therapie beim akuten Herzinfarkt die früher oft beobachteten arteriellen Embolien aus Wandthromben mit ihren Folgen, wie Apoplexien, peripheren arteriellen Verschlüssen, mesenterialen Infarkten und die Beinvenenthrombose eindeutig gesenkt werden, so daß der Wert der Antikoagulantien-Therapie in dieser Phase der koronaren Herzkrankheit allgemein anerkannt wird (64,141)

OSTENDORF (146) zeigt anhand von 12 Studien (Tabelle 3), daß die Bildung muraler Thromben im linken Ventrikel und das Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen durch Antikoagulantientherapie positiv beeinflußt werden kann. Umstritten bleibt dagegen die Senkung der Letalität in der Akutphase des Myocardinfarktes.

Tabelle 3 (nach OSTENDORF (146))

Antikoagulantien-Therapie des Myocardinfarktes (Akutphase)		
	Kontrolle	Orale Antikoagul.
Murale Thromben (4 Studien)	58 %	21 %
Beinvenenthrombosen (6 Studien)	24 %	4 %
Letalität (prospektiv)	nicht signifikant	
(retrospektiv = 2 Studien)	25,2 %	9,5 %

Die unmittelbaren Folgen des Herzinfarktes wie Rhythmusstörung, kardiogener Schock, Pumpversagen und Herzwandruptur sind mit oralen Antikoagulantien nicht kausal zu beeinflussen. Trotzdem

besteht nach OSTENDORF (146) in der Literatur weitgehend Einigkeit darüber, in der Akutphase des Herzinfarktes eine Antikoagulantientherapie durchzuführen, um murale Thromben und tiefe Beinvenenthrombosen durch diese prophylaktischen Maßnahmen zu verhindern. Der Behandlungserfolg liegt somit in einer Senkung extrakardialer Faktoren (146).

BRUHN (32) kommt für einen Zeitraum von 28 Tagen nach Myocardinfarkt zu ähnlichen Ergebnissen, Tab.4.

Tabelle 4 nach BRUHN (32)

	Patienten		Letalität		thromboemb. Kompl	
	ohne	mit AK	ohne	mit AK	ohne	mit AK
BMRC (1967)	715	712	18 %	16 %	11 %	5 %
Drapkin und Merskey (1972)	391	745	21 %	15 %	12 %	7 %
Veteran Administr. Report USA (1973)	500	499	10 %	11 %	13 %	4 %
Tonascia et al (1975)	673	483	27 %	11 %	-	-
Modan et al (1975)	1387	841	27 %	8 %	-	-

Dagegen ist die Langzeittherapie mit Antikoagulantien, zur Prophylaxe eines Reinfarktes weitgehend umstritten.

Nach LASCH (98) ist die Schwierigkeit der Beurteilung darin begründet, daß die Pathogenese des Herzinfarktes nicht einheitlich ist. Neben einer obliterierenden Thrombose werden auch die arteriosklerotischen Wandveränderungen des Koronargefäßsystems, ferner intramurale Blutungen und Schwellungen und darüber hinaus auch Plättchenaggregationen in der Peripherie der Koronarzirkulation als letztlich auslösende Faktoren der Myocardischämie angeschuldigt.

NIESNER und THALER (141), HEINRICH (74), LEICKERT (102), OSTENDORF (146) LASCH (98) und OHLER (143) kamen bei Durchsicht der Literatur zu dem Ergebnis, daß die Reinfarktrate gesenkt, die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes durch Antikoagulantien aber nicht beeinflußt werden kann.

THEISS und BLÖMER (205) sowie CHALMERS et al (36) beobachteten anhand von 15.978 Patienten bei kritischer Sichtung der Literatur, daß eine ausreichende Langzeitantikoagulation das Risiko eines Reinfarktes wie auch die Letalität nach einem akuten Myocardinfarkt senkt.

Dagegen sind HAASIS (64) und STRAUB (198) der Ansicht, daß die Dauerbehandlung der koronaren Herzkrankheit mit Antikoagulantien keinen wesentlichen Vorteil bietet, die Risiken den Aufwand nicht lohnen und nach Entlassung aus dem Krankenhaus die Cumarintherapie beendet werden sollte.

Zerebrale Gefäßverschlüsse

Die Ursache des apoplektischen Insults kann durch Ruptur eines intrazerebralen Gefäßes, intrazerebralen Gefäßverschlusses, unzureichende Blutzirkulation sowie durch Thrombose und Embolie bedingt sein. Da die Thrombose und Embolie nur einen Schädigungsgrund der Hirnsubstanz darstellt, ist von der Anwendung von Antikoagulantien speziell im akuten Geschehen nach JAENECKE (86) und LASCH (98) weitgehend abzuraten. Die Gefahr, Blutungen zu verstärken oder Blutungen in den Erweichungsherd zu provozieren stehe in keinem Verhältnis zu einem möglichen therapeutischen Effekt.

SOYKA (193) nennt für eine erfolgversprechende Anwendung von Antikoagulantien folgende Indikationen:

1. Hirninfarkt kardial embolischer Genese (meist Mitralfehler mit Vor hofflimmern)
2. transitorisch ischämische Attacken bei abgeklärter Gefäßsituation primär oder im Anschluß an Gefäßoperationen. Nach 3 Monaten Übergang auf Thrombocytenaggregationshemmer
3. Progredienter Hirninfarkt bei abgeklärter Gefäßsituation primär oder im Anschluß an Gefäßoperation, Beginn im Frühstadium der sich noch entfaltenden neurologischen Ausfälle

Auch die Studien von BAKER et al (11), HILL et al (82), MCDOWELL und MCDEVITT (129), ENGER und BOYSEN (50) zeigten aufgrund der enormen Häufigkeit zerebraler Blutungen, daß der komplette Schlaganfall in keinem Fall eine Indikation für Antikoagulantien ist.

Nach VOGEL und HYKE (213) kann bei Patienten mit transitorisch ischämischen Attacken durch die Antikoagulantien-Behandlung die Häufigkeit von Rezidiven vermindert werden.

BAKER et al (11) und SIEKERT et al (192) konnten zeigen, daß bei den über einen Behandlungszeitraum von 1 - 30 Monaten mit Antikoagulantien behandelten Patienten weitere transitorisch-ischämische Attacken sowie Hirninfarkte signifikant weniger häufig auftraten, als in den Vergleichsgruppen. Allerdings gab es in den mit Antikoagulantien behandelten Kollektivs häufiger Hirninfarkte und andere Blutungskomplikationen als in den Vergleichsgruppen.

WHISNANT (223) bestätigt in seiner Studie zwar den positiven Einfluß von Antikoagulantien auf die Prognose von TIA´s, aber nur im ersten Monat der Therapie. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen lehnt er wie auch MÜLLER (134) und REUTHER und DORNDORF (162) eine langfristige Antikoagulation ab und empfiehlt eine Antikoagulations-Therapie für 3 Monate und dann mit Thrombocytenaggregationshemmern weiterzubehandeln.

Beim progredienten Schlaganfall (progressive stroke), der durch ein Fortschreiten der Ausfälle über mehrere Stunden bis zu 3 Tagen gekennzeichnet ist, konnten CARTER (34), FISHER (53) und BAKER (10) in ihren Studien eine Verminderung der Progredienz der antikoagulierten Patienten feststellen. Trotzdem wird die Antikoagulantien-Indikation nach Beobachtungen MÜLLERS (134) in der Literatur bei progredientem Schlaganfall wegen der unberechenbaren hämorrhagischen Komplikationsrate sowie der schwierigen Differentialdiagnose zwischen progredientem Schlaganfall und fortschreitender intrazerebraler Blutung im allgemeinen abgelehnt.

Weitere spezielle Indikationen

LEICKERT (103) und FRICK (56) kommen zu dem Ergebnis, daß die Dauerantikoagulation zur Prophylaxe eines Hirninfarktes bei Patienten nach Einsatz von künstlichen Herzklappen angezeigt ist.

NIESNER und THALER (141) befürchten bei dem in den letzten Jahren verwendeten Klappenersatz durch Homo- oder Heterotransplantate keine Spätembolisierung, so daß die Antikoagu-

lantien-Therapie einige Wochen nach Einsetzen des Transplantates abgesetzt werden kann. HAASIS (64) bejaht eine Dauerantikoagulation bei Patienten, bei denen nach einem frischen Herzinfarkt ein Herzwandaneurysma aufgetreten ist, um der thromboembolischen Komplikationsrate entgegenzuwirken. 1953 bemerkte COSGRIFF (40) eine erhebliche Senkung der Embolie frequenzen bei Vorhofflimmern infolge Mitralstenose durch Dauerantikoagulation.

In weiteren Untersuchungen konnten FRICK (56), KOLLER (94), SCHRÖDER (182), LEICKERT (103) und JAENECKE (86) beweisen, daß der Morbus embolicus bei Vorhofflimmern eine klassische Indikation für die Langzeitantikoagulation ist.

NIESNER und THALER (141), LEICKERT (103) und GOHLKE (60) sind der Ansicht, daß nach desobliterierenden Eingriffen oder Bypassoperationen der Erfolg durch eine Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien wesentlich verbessert werden kann.

Dagegen kommt HAASIS (64) zu dem Ergebnis, daß die Antikoagulantien-Therapie keine gesicherten Erfolge bringt und die Verschlußrate durch Antikoagulantien nicht verringert werden kann, so daß eine Antikoagulantien-Therapie 6 Wochen nach Operation beendet werden sollte.

LEICKERT (103) und FRICK (56) meinen, daß beim Cor pulmonale eine Langzeit-Antikoagulantien-Therapie durch Mikroembolien provozierte Tachycardieanfälle oder ungeklärte Flimmerattacken verhindern kann.

2.2.1. Dauer der Antikoagulation

Nach VAN DE LOO (113) hängt die Dauer der Antikoagulantien-Therapie einerseits von der Diagnose und der Behandlungsfähigkeit einer zugrunde liegenden Krankheit ab, andererseits von der Frage, ob während der Behandlung erneut Embolien auftreten. Ist eine adäquate Krankheitsursache nicht erkennbar, oder nicht zu beseitigen, würde er die Antikoagulation zeitlich nicht begrenzen.

SCHLICK und FREUNDT (177) geben für die Indikationen zur Antikoagulantien-Therapie folgende Behandlungsdauer an:

Tabelle 5

Indikation	Behandlungsdauer
I. Cumarine	
1. Akute Phlebothrombose	1 - 6 Monate
2. Rezidiv. Phlebothrombose	Dauerbehandlung
3. Postthrombotisches Syndrom	Dauerbehandlung
4. Thrombophlebitis migrans	Dauerbehandlung
5. Lungenembolie bzw. -infarkt	2 - 6 Monate
6. Myocardinfarkt	bis 1 Jahr
7. Schwere Angina Pectoris	evtl. Dauerbehandlung
8. Akute und chronische Arterienverschlüsse	Dauerbehandlung
9. Thrombangiitis obliterans	Dauerbehandlung
10. Status nach Gefäßoperationen und Einsatz künstl. Herzklappen	Dauerbehandlung
11. Streuende Mitralvitien	Dauerbehandlung
12. Prophylaxe bei thrombosegefährdeten Patienten im Rahmen von Operationen und Geburten, Unfällen	1 - 3 Monate
13. Nach thrombolytischer Therapie	3 - 6 Monate evtl. Dauerbehandlung

VAN DE LOO (113) meint, daß die Dauer der Antikoagulantien-Therapie nicht generell festgelegt werden kann. Die Gesichtspunkte der Behandlungsdauer sind für verschiedene Krankheiten als Indikation unterschiedlich. Seiner Meinung nach gibt es für die Langzeit-Antikoagulation bei Herzinfarkt für die ersten 1 - 2 Jahre zahlreiche überwiegend positive Ergebnisse. Langzeit-Dauer-Antikoagulation wird empfohlen bei flimmernder Mitralstenose und operativem Herzklappenersatz. Bei folgenlos abgeheilter Venenthrombose hält er eine Antikoagulation von 2 - 3 Monaten, bei postthrombotischem Syndrom oder nach Lungenembolie eine Behandlungsdauer von 6 - 12 Monaten für angebracht. Langfristige Marcumargabe nach operativem Ersatz peripherer Gefäße hat sich nicht durchgesetzt (113).

NEIDHARD und SCHRICKER (138) schlagen für die Indikationen einer Antikoagulantien-Therapie mit Cumarinderivaten folgende Behandlungsdauer vor:

Tabelle 6

Antikoagulation auf Dauer bei:

1. Rezidive tiefer Bein- und Beckenvenenthrombosen
2. Rezidivierende Lungenembolien
3. Thromboembolische Komplikationen bei angeborenem Antithrombin III Mangel
4. Mechanische Mitral- und Aortenklappenprothesen
5. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern
6. Nierenvenenthrombose

Antikoagulation für 6 - 12 Monate:

1. Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose
2. nach venöser Thrombektomie
3. Lungenembolie erstmalig
4. frisches Herzwandaneurysma

Antikoagulation für 2 - 3 Monate:

1. nach frischem Herzinfarkt
2. nach operativer Beseitigung eines Herzwandaneurysmas

THORMANN (208) zeigt, daß in der Kardiologie über Notwendigkeit und Dauer einer Antikoagulantien-Therapie zwischen den verschiedenen deutschen und internationalen Zentren keine generelle Übereinkunft besteht. Unumstritten ist ihrer Meinung nach die Dauer der Antikoagulation bei folgenden Indikationen:

1. Herzklappenersatz mit Kunststoffprothesen
2. Mitralklappenersatz mit Bioprothesen bei Vorhofflimmern und großem linken Vorhof
3. bereits erfolgte systemarterielle Embolie

Eine zeitliche begrenzte Antikoagulation ist nach THORMANN (208) in den meisten Zentren obligat bei:

1. Herzklappenersatz
2. aortokoronaren Venen-Bypass
3. Herzinfarkt

TILSNER und GREUL (209) sprechen sich für eine begrenzte Antikoagulantien-Therapie nach Herzoperationen, nach Gefäßoperationen und nach venösen Thrombosen und Embolien aus. Eine Antikoagulantien-Dauertherapie ist nach ihrer Auffassung indiziert bei arterieller Verschlußkrankheit mit und ohne Gefäßoperation, nach Herzinfarkt, nach chronisch rezidivierenden Phlebothrombosen sowie nach Herzoperationen mit Rhythmusstörungen.

Zu der Frage, wie eine Antikogulantien-Therapie abgesetzt werden sollte, meinen DUCKERT und MARBET (45), daß das Absetzen der oralen Antikoagulantien-Therapie bei thrombosegefährdeten Patienten immer gefährlich ist. Ihrer Meinung nach schützt das langsame Ausschleichen die gefährdeten Patienten nicht besser als das abrupte Absetzen.

SCHMUTZLER (178) empfiehlt zur Beendigung einer Antikoagulation bei langwirkenden Präparaten (Marcumar^{R}) das ausschleichende Verfahren über 2 - 3 Wochen, ohne daß ein vermuteter Rebound-Effekt im Sinne einer reaktiven Hyperkoagulabilität tatsächlich nachgewiesen werden konnte.

SHARLAND (189) fand bei 223 Männern, die bis 14 Wochen mit Antikoagulantien behandelt worden waren, keinen Unterschied, auch wenn das Ausschleichen 14 Tage oder mehr dauerte.

2.3. Kontraindikationen zur Antikoagulation

Die Beachtung der Kontraindikationen ist die Voraussetzung für jede Antikoagulantientherapie. Die Kontraindikationen lassen sich zu einem großen Teil dahingehend zusammenfassen, daß die Antikoagulation dann kontraindiziert ist, wenn schon durch andere Erkrankungen eine Blutung oder Blutungsgefährdung gegeben ist.

Die Trennung zwischen "absoluten" und "relativen" Kontraindikationen ist nach JAENECKE (86) heute kaum noch aufrecht zu erhalten, da alle Indikationen und Kontraindikationen relativ sind, d.h. daß im Einzelfall der Nutzen oder der mögliche Schaden durch eine Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln gegeneinander abzuwägen ist. Trotzdem werden diese Begriffe in der Literatur immer wieder aufgeführt.

Absolute Kontraindikationen sind nach SCHLICK und FREUNDT (177):

1. Hämorrhagische Diathesen
   (Ausnahme: Verbrauchskoagulopathie)
2. Hypertonie diastol. RR Wert über 105 mm H.g.
3. Niereninsuffizienz
4. Nephrolithiasis
5. Lebererkrankungen
6. Erkrankungen mit Gewebsdefekten a) Ulzera
   b) Colitis ulcerosa
   c) zerfallende Malignome
   d) Lungentuberkulose
7. Gravidität
8. Malabsorptionssyndrom
9. Endokarditis, bakterielle
10. Trauma, Blutungen chir. Eingriffe an ZNS
11. unmittelbar nach Operationen
12. blutende Hämorrhoidalknoten
13. Retinopathien mit Fundusblutungen, intraokuläre Blutungen
14. Alkoholismus

Relative Kontraindikationen sind nach SCHLICK und FREUNDT (177):

1. Gravidität
2. schwere Gefäßnekrose
3. hohes Alter
4. schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen
5. schwere kardiale Dekompensation
6. Laktationsperiode (Cumarine)

LASCH (98) zählt zu den relativen Kontraindikationen:

1. mangelnde Kooperationsbereitschaft des Patienten
2. mangelnde Intelligenz des Patienten
3. unzureichende Therapiekontrolle

Ein "ABC der Kontraindikationen für Antikoagulantien" gibt HEINRICH (74)in Tab. 7:

Tabelle: 7

Augenhintergrundsveränderungen
Blutdrucksenkung
Cerebrovaskuläre Insulte
Debilität / Demenz des Patienten
Eingriffe an parenchymatösen Organen in den letzten Tagen
Floride Blutungen
Gravidität
Hämorrhagische Diathese
Inkompetenz des überwachenden Arztes
Konsumierende Erkrankungen

KOLLER (94) erwähnt, daß für die ambulante Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien die Kontraindikationen strenger befolgt werden müssen als bei einer kurzdauernden Behandlung im Krankenhaus. Das Alter ist seiner Auffassung nach keine Kontraindikation. Der unzuverlässige Charakter des Patienten ist für die Spitalbehandlung eine relative, für die ambulante Langzeitbehandlung eine absolute Gegenanzeige.

HEIDRICH (70) zählt zu den Kontraindikationen neben einem hohen Lebensalter isolierte Arterienstenosen, die operativ nicht beseitigt werden können, undisziplinierten Verhalten des Patienten während der Antikoagulation, die Unmöglichkeit einer guten Einstellung des

therapeutischen Quickwertes trotz intensiver Bemühungen, sowie Grunderkrankungen, die eine Antikoagulation verbieten.

MARX (122) konnte bei 34 Patienten im Alter zwischen 61 und 83 Jahren nachweisen, daß ein höheres Lebensalter an sich keine Kontraindikation für eine Langzeit-Antikoagulation mit Cumarinderivaten darstellt. Für Patienten in höherem Alter gibt er folgende Kontraindikationen an, Tab. 8:

Tabelle 8

1.	Unzuverlässigkeit des Patienten (Zerebralsklerose mit nachlassendem Kurzzeitgedächtnis; Vergeßlichkeit ohne exakte Kontrolle durch Angehörige, bzw. Ehefrau)
2.	Hypertonie (systolisch 180, diastolisch 100)
3.	gleichzeitige ASS-(Colfarit^{R}-)Medikation
4.	Gewebsdefekte im Gastrointestinaltrakt
5.	Nieren-, Ureter- und Blasensteine (bes. bei Superinfektion)
6.	generalisierte und lokalisierte hämorrhagische Diathesen (z. B. Morbus Osler), Diabetes mellitus mit stärkerer Retinablutung (die nicht Folge einer Retinavenenthrombose ist)
7.	Zustand nach Apoplexien (in den ersten 6 Wochen)
8.	Endocarditis lenta
9.	erhebliche Polyposis-Divertikulosis (Divertikulitis)
10.	Glaskörperblutungen
11.	gröbere Leberschäden
12.	Hirnarterienaneurysmen und zerebrale Angiome

2.4. Interferenz der Antikoagulantien mit anderen Pharmaka

Die Wirkung oraler Antikoagulantien kann durch viele Arzneimittel beeinflußt werden. Nach PREISS (151) sind die Interferenzen in pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen zu unterteilen. Pharmakokinetische Interaktionen haben eine Änderung der Konzentration, pharmakodynamische Interaktionen eine Änderung der intrinsischen Aktivität der Antikoagulantien an ihrem Wirkungsort zur Folge.

REHSE (157) zählt zu den pharmakodynamischen Interaktionen außerdem die Steigerung der Synthese von Gerinnungsfaktoren (Östrogene), die Steigerung der Rezeptoraffinität (D-Thyroxin) und Wechselwirkungen mit Thrombocytenaggregationshemmern (ASS).

Viele Arzneimittel gehen mit oralen Antikoagulantien multiple Interaktionen ein. Der resultierende Gesamteffekt ergibt sich aus der Summe der Einzelinteraktionen(151).

Tabelle: 9 nach Preiss (151)

Mechanismen der Interaktionen zwischen Arzneimitteln und oralen Antikoagulantien nach PREISS (151)
A) Pharmakokinetische Interaktionen
1. Gastrointestinale Resorption 2. Plasmaproteinbindung 3. Biotransformation Induktion der abbauenden Enzyme Hemmung des Metabolismus 4. Renale und biliäre Exkretion
B) Pharmakodynamische Interaktionen
1. Vitamin-K Bioverfügbarkeit 2. Kompetition am hepalen Cumarinrezeptor 3. Beeinflussung des Prothrombinkomplexmetabolismus 4. Veränderung der hämostatischen Verhältnisse ohne direkte Beeinflussung der Aktivität des Prothrombinkomplexes Gerinnungsfaktoren des Nicht-Prothrombinkomplexes Thrombocytenaggregationshemmung Depression der blutbildenden Organe Ulzerogene Wirkkomponente

SCHIMPF (175) zeigt in Tabelle 10 die Beeinflussung der Antikoagulantienwirkung durch Pharmaka nach ihren Wirkungsmechanismen.

Tabelle: 10 nach Schimpf (175)

1. Steigerung des Stoffwechsels durch Induktion mikrosomaler Enzyme

   Barbiturate
   Chloralhydrat
   Glutethimid und Etchlorvynol
   Haloperidol und Trifluperidol
   Griseofulvin
   Antihistaminika
   Benzodiazepine

2. Hemmung des Stoffwechsels von Antikoagulantien

   Phenyramidol
   Analgetika aus der Pyrazolonreihe
   Monoaminoxidase-Hemmer
   Methylphenydate

3. Beschleunigung der Eliminationsrate für Antikoagulantien

   Chlorthalidon

4. Beeinflussung von Stoffwechselveränderungen in der Leber, die für die Bildung der Gerinnungsfaktoren von Bedeutung sind.

   Opiate
   Chinidin
   Phenothiazine
   Koffein
   Disulfiram
   Äthanol
   Chloramphenicol
   Chlortetracyclin
   Streptomycin
   Neomycin
   Salicylate

5. Beeinflussung von Thrombocytenfunktionen

   Azetylsalizylsäure
   Phenylbutazon

6. Erhöhung der Affinität der Antikoagulantien zum Rezeptor

   anabol wirksame Steroide
   Clofibrate

7. Blockade der Resorption von Vitamin K aus dem Gastrointestinaltrakt

   Laxantien
   Antibiotika (Chloramphenicol, Neomycin)
   Sulfonamide
   Chinidin

8. Verdrängung der Antikoagulantien aus ihrer Proteinbindung

Antidiabetika
Phenylbutazon
Oxyphenylbutazon
Salicylate
Diphenylhydantoin
Sulfonamide
Tolbutamid
Phenyramidol
D-Thyroxin
Clofibrate
Atropin
Muskelrelaxantien

SCHWARTZKOPFF (185) bemerkt, daß etwa die Hälfte der in der medizinischen Literatur beschriebenen Fälle, in denen Wechselwirkungen zu schwerwiegenden klinischen Folgen führten, die Antikoagulantien betreffen.

ROOS und VAN JOOST (168) stellten bei Analyse von Blutungszwischenfällen fest, daß Medikamente, die neben der Antikoagulantien-Therapie verordnet werden, in ca. einem Drittel aller Blutungszwischenfälle die eigentliche Ursache der Blutung sind.

2.4.1. Abschwächung der Antikoagulantien-Wirkung

MEYER-BERTENRATH (131) meint, daß bei der Wirkungsabschwächung die Vitamin-K Wirkung typisch ist. Als Antagonisten der Cumarine lassen sie die Kontrollwerte ansteigen und können die Prophylaxe annulieren.

Bei der Wirkungsabschwächung von Antikoagulantien ist nach SCHRÖR (184) eine Induktion mikrosomaler Enzyme in der Leber von Bedeutung. Die Metabolisierung der Cumarine, d.h. ihre Inaktivierung findet im unspezifischen arzneimittelabbauenden Enzymsystem der Leber statt, welches durch viele Substanzen beeinflußbar ist. Alle Pharmaka, die das gleiche System wie Cumarin für die metabolische Inaktivierung beanspruchen, tragen durch Steigerung der Aktivität zur verstärkten metabolischen Elimination bei (Steigerung der Metabolisierung von Cumarinen) und

führen so zu einer Wirkungsabschwächung. Allgemein muß bei 60 - 70 % der Patienten mit einer Erhöhung des Cumarinbedarfs um 25 % und mehr gerechnet werden. Bei Absetzen eines solchen Arzneimittels ist natürlich zu beachten, daß es zu einem schnellen Absinken des Quickwertes und somit zu einer Blutungsneigung kommen kann. (184)
Weitere Mechanismen, die eine Abschwächung der Antikoagulantien bewirken, sind:

1. Stimulation der Metabolisierung der Antikoagulantien
2. Steigerung der Synthese von Gerinnungsfaktoren
3. Konzentrationsabfall der Gerinnungsfaktoren

Folgende Substanzen und Medikamente bewirken eine Abschwächung oraler Antikoagulantien (7).

Substanz	Medikament
Antazida	
Antibiotika	Griseofulvin
Antiarrhythmika	Chinidin
Antidiabetika	Sulfonylharnstoffe
Antidepressiva	Amitryptilin, Desipramin, Debenzipin, Impramin, Nortryptilin
Antiepileptika	Phenytoin, Carbamazepin
Antiparasitäre Mittel	Chinin, Metronidazol
Digitalis-Glykoside	
Diuretika	Benzothiadiazepine
Hormone	Östrogene
Hypnotika	Barbiturate, Glutethimid, Methaqualon
Kortikosteroide	Adrenokortikoide, ACTH
Lipidsenker	Cholestyramin
Neuroleptika	Haloperidol
Parasympatholytika	Atropin
Tranquillantien	Meprobamat, Nitrazepam, Benzodiazepine Diazepam, Oxazepam, Chlordiazepoxid
Tuberkulostatika	Rifampicin
Vitamine	Vitamin K, Ascorbinsäure

Nach SCHRÖR (184) ist es oft schwer, eine rationale Erklärung für die Interferenz der Cumarin-Derivate mit anderen Pharmaka zu geben. Die Wechselwirkungen sind oft mannigfaltig und komplex, so daß viele Beobachtungen vorläufig noch ohne Erklärung bleiben müssen. Erschwert wird die Beurteilung durch die großen individuellen Unterschiede im Verhalten der einzelnen Patienten (ohne interindividuelle Streuung).

SCHMUTZLER (178) meint, daß es bei einer listenmäßigen Gegenüberstellung von Medikamenten mit Über- und Unterdosierungseffekt Schwierigkeiten bereitet, klare Verhältnisse zu schaffen, da direkte und indirekte Wirkungen sowie Höhe und Dosis interferieren können, z. T. neutralisiert sich der Trend bei Gabe mehrerer Medikamente. Das Ausmaß der Reaktion auf eine Nebenmedikation ist individuell und im Einzelfall nicht vorhersehbar, sie kann also auch unterbleiben.

SCHIMPF (175) ist der Meinung, daß zwar niemand die umfangreichen Tabellen der Interferenzen mit Antikoagulantien im Kopf behalten könne, aber zumindest sollte jeder den verstärkenden Effekt der Phenylbutazone, Clofibrate und Phenylhydantoine kennen. Diese Substanzen verdrängen Cumarine aus der Plasmaeiweißbindung und verstärken ihre Wirkung. SCHIMPF (175) beobachtete, daß bei Einstellung von Versuchspersonen mit und ohne Phenylbutazone auf den gleichen Prothrombinspiegel die Plasmakonzentration des Cumarins unter Phenylbutazongabe nur 1/6 des Wertes ohne Phenylbutazon beträgt.

2.4.2. Verstärkung der Antikoagulantien-Wirkung

Nach MEYER-BERTENRATH (131) wirken die meisten im allgemeinen verwendeten Medikamente synergistisch, d.h. die zusätzliche Applikation läßt den Quickwert eines optimal eingestellten Patienten absinken und kann eine Blutungsgefahr herbeiführen.

Da Cumarine stark an Eiweiß gebunden sind, kann eine gleichzeitige Gabe mit ebenfalls stark eiweißgebundenen Präparaten zu einer Konkurrenz um Bindungsstellen an Plasma- und Gewebsproteinen führen. Hieraus folgt eine Verminderung des gebundenen Cumarinanteils und eine Erhöhung der freien Konzentrationen im Plasma, wodurch der hypoprothombinämische Cumarineffekt verstärkt wird (86).

Weitere Mechanismen zur Wirkungsverstärkung sind:

1. Hemmung der Metabolisierung der Cumarine
2. Steigerung der Rezeptoraffinität für Antikoagulantien
3. Verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren
4. Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung

Folgende Medikamente und Substanzen können die Wirkung oraler Antikoagulantien verstärken (7, 86, 151):

Substanz	Medikamente
Alkohol	
Alkoholentwöhnungsmittel	Disulfiram
Anabolika	Penyramidol,Paracetamol, Salicylate Naproxen, Morphin
Antibiotika	Aminoglykoside, Cephalosporine Sulfonamide, Chloramphenicol, Tetracycline
Antiphlogistika	Indometazin, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Salicylate
Antiarrhythmika	Chinidin, Chinin, Cinchophen
Antidepressiva	MAO-Hemmer, Nortriptylin, Nifluminsäure
Blutdrucksenker	Diazoxid
Chemotherapeutika	Nalidixinsäure, Sulfonamide
Cytostatika	6-Merkaptopurin
Diuretika	Etacrynsäure
Gichtmittel	Allopurinol, Sulfinpyrazon
Hypnotika	Chloralhydrat
Laxantien	Paraffinöl
Lipidsenker	Clofibrat
Neuroleptika	Chlorpromazin
Psychostimulantien	Methylphenidat, MAO-Hemmer
Schilddrüsenhormone	Thyroxin, Trijodthyronin, Thyreoglobulin
Thyreostatika	Thiourazil
Vitamine	Vitamin K

2.5. Problematik der klinischen Wirksamkeitsbeurteilung

Die Messung der Wirksamkeitsbeurteilung der Antikoagulantien erscheint problematisch und ist oft nur bedingt vergleichbar, weil in den wesentlichen Langzeitstudien sehr unterschiedliche Aspekte berücksichtigt werden. Je nach Autor und Untersuchungsziel wird z. B. etwa nur das Verhalten der klinischen Symptomatik in der betroffenen Extremität, die Zahl der vaskulären Komplikationen im peripheren, koronaren, zerebralen und intestinalen Bereich oder die Lebenserwartung der Patienten mit Verschlußkrankheit mit und ohne Antikoagulantien analysiert (69).

Problematisch ist auch die Beurteilung der bisherigen Ergebnisse der Antikoagulantien-Therapie, weil:

1. unterschiedliche Behandlungszeiten in den einzelnen Publikationen zwischen 3 Monaten und 12 Jahren angegeben werden.
2. ein Vergleich zwischen antikoagulierten Gruppen und nicht antikoagulierten Kontrollgruppen stattfindet ohne Berücksichtigung der weiteren Medikation, die die Gerinnungsvorgänge und Thrombocytenfunktionen beeinflussen können
3. häufig keine Angabe darüber gemacht wird, ob die Antikoagulation während der Langzeitstudie tatsächlich im therapeutischen Bereich (Quick 15 - 25 %) durchgeführt wurde
4. häufig keine Angaben über den klinischen Schweregrad gemacht werden, und ob bei Beginn der Antikoagulantien-Therapie bereits Gefäßverschlüsse oder Stenosen vorgelegen haben
5. Langzeitstudien oft nur an Patienten im Alter von 50 - 60 Jahren vorliegen und damit Ergebnisse über Langzeitantikoagulation bei jugendlichen Verschlußerkrankungen fehlen
6. chirurgische Beurteilungen positiver oder negativer Ergebnisse einer Dauerantikoagulation oft nur aus der Sicht des operierten Gefäßareals und ohne Berücksichtigung der Verschlußprogredienz in anderen Gefäßbereichen erfolgen.

2.6. Nebenwirkungen und Blutungen

2.6.1. Komplikationen nach Angaben der Literatur

Die Antikoagulantien-Therapie gilt als eine Behandlungsform mit besonders großer Inzidenz an Nebenwirkungen.
GIERLICHS et al (58) zeigten jedoch in einer Untersuchung, daß Antikoagulantien bezüglich ihrer Nebenwirkungen im Mittelfeld, weit hinter den Antibiotika, Zytostatica und Herzglykosiden liegen, siehe Tab. 11:

Tabelle: 11 nach GIERLICHS et al (58):

Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Medikamentengruppen	
Antibiotika	23 %
Zytostatika	14 %
Herzglykoside	9 %
Glucocorticoide	6 %
Diuretika	6 %
Antihypertensiva	5 %
Antikoagulantien	4 %
Blut und Plasma	3 %
Analgetika	3 %
Elektrolytpräparate	1,5 %
Laxantien	1 %
Andere	24 %

Nach JAENECKE (86) sind die "Nebenwirkungen" von Antikoagulantien grundsätzlich von den "Blutungen", die im Sinne einer überschießenden Reaktion von an sich erwünschten Wirkungen gelten, zu trennen. Die Nebenwirkungen sind Reaktionen, die primär nicht als erwünschte Hauptwirkungen zu definieren sind. Somit unterscheidet man bei der Antikoagulantien-Therapie zwei Arten von Nebenwirkungen:

1. Nichthämorrhagische Komplikationen, die nicht im Zusammenhang mit der gerinnungshemmenden Wirkung der Antikoagulantien stehen (gerinnungsunabhängige Nebenwirkungen)
2. Hämorrhagische Komplikationen (gerinnungsabhängige Nebenwirkungen)

Verläßliche Zahlenangaben über effektive Nebenwirkungen der Antikoagulantien existieren in der Literatur bisher nicht.

Nach JAENECKE (86) sind Nebenwirkungen unter Antikoagulantien, die nichts mit der gerinnungshemmenden Wirkung der Antikoagulantien zu tun haben, außerordentlich selten. Auch FRICK (56) betont, daß Antikoagulantien auffallend wenig nicht-hämorrhagische Erscheinungen verursachen. Seiner Meinung nach sind alle Nebenerscheinungen potentiell reversibel.

Nach Durchsicht der Literatur wurde bisher über folgende gerinnungsunabhängige Nebenwirkungen berichtet, (55, 86, 137, 95):

1. Gastrointestinaler Bereich
1. Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle
2. Appetitlosigkeit
3. Magenbeschwerden

2. Hautreaktionen
1. Exanthem, Urticaria, Dermatitis
2. Haarausfall
3. Purple Toes
4. Hautnekrosen

3. Selten beobachtete Nebenwirkungen
1. Wundheilungsverlängerungen
2. Verzögerte Knochendemineralisation

4. Fruchtschädigung während der Schwangerschaft

5. Fraglich beobachtete Nebenwirkungen
1. Erhöhte Leberwerte
2. Erhöhung der Bleikonzentration im Blut

1. Allgemeinerscheinungen

Nebenwirkungen im Bereich des gastrointestinalen Traktes können allgemein Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Magenbeschwerden sein. Sie kommen nach JAENECKE (86) zu Beginn der Behandlung häufiger vor, zwingen aber nur in Ausnahmefällen zur Einstellung der Therapie.

SCHIMPF (175) meint, daß Magen-Darm-Symptome sehr selten sind und wenn, dann wurden sie fast nur bei hohen Anfangsdosierungen gesehen.

2. Hautreaktionen

Nach LOELIGER (106) ist bisher noch kein sicherer Nachweis allergischer Reaktionen bzw. einer Sensibilisierung beschrieben worden. SHEPS und GIFFORD (191) beobachteten vorübergehende Urticaria ca. 40 Min. nach Einnahme von Warfarin. SCHIFF und KERN (174) berichten über juckende, makulopapulöse, z. T. mit Purpura einhergehende Exantheme, die ca. vier Wochen nach Warfarintherapie auftraten und sich an den lichtexponierten Arealen lokalisierten.

Alopecia diffusa

Nach Cumarinderivaten wird eine Alopecia diffusa beobachtet, wobei vollständiges Kahlwerden beschrieben wurde. Das Häufigkeitsmaximum liegt nach KOLLER (94) um die 10. Woche nach Therapie-Beginn. Überwiegend wird das Kopfhaar betroffen, aber auch über Verlust von Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung sowie Nägel wird berichtet. Die Alopecia ist altersunabhängig, überwiegend sind Frauen betroffen. Die Pathogenese ist unklar (94).
SCHIMPF (175) ist der Auffassung, daß der Haarausfall zu Beginn der Antikoagulantien-Therapie stets reversibel ist.

MARX (123) gibt die Häufigkeit des Haarausfalls nach Cumarinen mit 4 - 5 % an. RAFF und NIEBAUER (154) geben dagegen an, daß ca. 40 % aller Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente erhalten, unter Haarausfall leiden sollen. Bei gleichzeitiger Verwendung verschiedenartiger Antikoagulantien ist die Prozentzahl höher. BAKER und LEVENE (12) beobachteten, daß zwischen Alopezie und Gesamtdosis der Antikoagulantien und Behandlungsdauer kein Zusammenhang besteht.

JAENECKE (86) meint, daß eine Prophylaxe oder Therapie gegenüber dem Haarausfall nicht möglich ist und daß ein Wechsel auf ein anderes Antikoagulant ohne Wirkung bleibt. Er konnte sogar feststellen, daß sich nach Beendigung der Antikoagulantien-Therapie das Haarwachstum wieder einstellt, gelegentlich sogar üppiger als vorher.

Purple Toes

FEDER und AUERBACH (51) bemerkten 3 - 8 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Dicumarin und Warfarin bei 6 Patienten im Alter von 53 - 69 Jahren eine schmerzhafte eigentümliche blaurote Verfärbung der Fußsohlen und der Zehen vorwiegend plantar und interdigital, die möglicherweise eine Folge der Wirkung der Cumarinderivate ist. Bei einem Patienten waren Thenar und Hypothenar von der blauen Verfärbung betroffen. Beim Heben der betroffenen Extremitäten blaßt die Verfärbung ab. Die Hautveränderungen fanden sich bei 1 % der Patienten, vorwiegend waren männliche Patienten mittleren und hohen Alters betroffen. Die TPZ stand in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten der erwähnten Symptome.

Hautnekrosen ("Kumarinnekrosen")

Nach KLINGEMANN und EGBRING (91) schwankt die Häufigkeitsangabe dieser Komplikationen zwischen 0,07 % und 3,5 %. Sie fanden in der Literatur über 150 Fälle, deren Analyse und Interpretation einige gemeinsame Merkmale und Kriterien erkennen lassen.

SCHIMPF (175) meint, daß diese "Kumarinnekrose" nicht für Kumarine spezifisch ist, sondern derartige Nekrosen auch nach Penicillin- und Sulfonamidtherapie und sogar ohne jede Therapie beobachtet worden sind. FLOOD et al (54) machten 1943 die erste Beobachtung einer Hautnekrose bei einer 49-jährigen Frau, bei der am 3. Tag der 2. Dicumarolbehandlung wegen einer Thrombophlebitis migrans eine Brust nekrotisch wurde.

DEUTSCH (43) berichtete 1950 über 3 weitere Fälle und glaubte an eine zur Nekrose führende Blutung. Die Hautnekrose beginnt mit einer bläulich-lividen Verfärbung der Haut innerhalb der sich an den Haarfollikeln angeordnete dunklere Pünktchen erkennen lassen. Bei Stillstand in diesem Stadium ist eine restitutio ad integrum möglich (43). Nach DEUTSCH (43) kommt es unter heftigen Schmerzen und starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens zur Ausbildung einer brettharten dunkelblauschwarzen Nekrose, die von einem flammend-roten Saum umgeben ist. Die Verbindung tritt meist zwischen dem 3. und 5. Behandlungstag nicht nach dem 8. Tag auf und ist völlig unabhängig vom aktuellen Prothrombinspiegel. Der Ablauf ist stadienhaft und die Aufrechterhaltung bzw. der Abbruch der Cumarintherapie soll ohne Einfluß auf den Verlauf sein. DEUTSCH (43) verzeichnet 2 Todesfälle infolge septischen Schocks.

RENGER und HUFNAGEL (158) beobachteten, daß es bei der "Kumarinnekrose" zu einer umschriebenen schmerzhaften Rötung und Schwellung kommt, die zu Verwechslungen mit entzündlichen eitrigen Prozeßen Anlaß gibt. Später kommt es zu Petechien. Innerhalb von 24 Stunden treten dann tief purpurfarbene Ekchymosen auf, die von einer scharf begrenzten hyperämischen Zone umgeben sind. In der Folge treten hämorrhagische Blasen und schließlich einzelne oder mehrere Haut- und Fettgewebsnekrosen auf. Die Nekrose reicht oft bis tief ins subkutane Gewebe, aber auch tiefer liegende Gewebspartien können betroffen sein. Die Hautveränderungen sind außerordentlich druckschmerzhaft. Dieser relativ gesetzmäßige Ablauf der Kumarinnekrose kann in jedem Stadium zum Stillstand kommen und sich zur restitutio ad integrum zurückbilden (158).

JAENECKE (86) meint, daß der Defekt bei einer "Kumarinnekrose" sehr langsam verheilt und fast immer eine chirurgische Intervention notwendig ist.

MÜLLER-ECKHARDT (135) zeigt in einer Zusammenstellung von 80 Patienten, daß in der Mehrzahl Frauen (75) betroffen sind und selten Männer (5). Prädilektionsstellen sind Oberschenkel, Mamma, Bauchdecken, Gesäß, Unterschenkel, Hautpartien mit reichlich subkutanem Fettgewebe. Er ist der Ansicht, daß eine mechanische

oder entzündliche Belastung des Gewebes prädisponiert zu wirken scheint.

STACHER (195) ist der Meinung, daß auch die Begleitmedikation (vor allem mit vasoaktiven Substanzen) die "Kumarinnekrose" beeinflußt. Auffällig ist auch die Entwicklung der "Kumarinnekrose" bei Frauen post partum. Hier scheinen hormonelle Wechselwirkungen und evtl. die gleichzeitige Behandlung mit vasokonstriktorischen Medikamenten eine Rolle zu spielen.

SCHOTT (181) beobachtete, daß "Kumarinnekrosen" in der Literatur bis 1974 bei 114 Frauen aber nur 21 Männern auftraten. An Lokalisationen fand SCHOTT (181): Oberschenkel 47 mal, Bein 3 mal, Unterschenkel 10 mal, Knie 3 mal, Mamma 41 mal, Bauchdecke 1 mal,Bauchhaut 1 mal, Gesäß 5 mal, Penis 2 mal, Fuß 9 mal, Handrücken 1 mal, Lende und Leiste 1 mal, Flanke 3 mal, Unterbauch 2 mal, Rücken 1 mal, Arm 1 mal, Zehen 3 mal. Alle Altersklassen von 21 - 80 Jahren waren betroffen.

Nach JOOST (88) treten bei 93 % der Betroffenen die Nekrosen am 3. - 5. Tag nach Beginn der Antikoagulation auf. Sie wurden bisher nie vor dem 2. und nach dem 10. Behandlungstag beobachtet.

Es besteht nach JOOST (88) kein Zusammenhang mit der Grundkrankheit, keine Beziehung zur Dosierung und zum Prothrombinspiegel. Ein Absetzen des Medikamentes oder ein Präparatewechsel nach Auftreten der Nekrose ist erfolglos und bewirkt keine Änderung der Symptomatik. Betroffen sind alle Antikoagulantien.

Nach BELLER und SCHNEIDER (17) scheinen das Puerperium, das Klimakterium sowie eine Adipositas prädisponierende Faktoren zu sein.

BELLER und SCHNEIDER (17) beobachteten sogar bei einer 29-jährigen Erstgebährenden, deren Kind mit Kaiserschnitt zur Welt kam, am 7. Tag nach Beginn der Kumarinbehandlung an der Außenseite des linken Oberschenkels eine 6 cm große "Kumarinnekrose".

KLEMM und ENGELMANN (92) bemerkten bei einem 40-jährigen Patienten mit Klinefelter-Syndrom eine "Kumarinnekrose" der Gesäßhaut.

Mögliche Ursache für die Ätio-Pathologie der "Kumarinnekrose" sind nach GHASAL (57):

1. primär toxische Antikoagulantien-Einwirkungen mit Kapillarschädigung
2. allergische Kapillarwandschädigung durch zusätzliche Medikamente, Antibiotika, Antiphlogistika
3. Vergesellschaftung mit einem Diabetes mellitus
4. Geschlechtsdisposition mit Östrogenmangel (Postpartum, Menopause)
5. Vergesellschaftung mit Adipositas

KLINGEMANN und EGBRING (91) glauben, daß der frühzeitige Einsatz von Heparin offensichtlich erfolgreich sein kann. Durch Neutralisation der aus aggregierenden Thrombocyten freigesetzten biogenen Amine werden eine weitere Plättchenaggregation und Vasokonstriktion verhindert.

GHASAL (57) meint, daß die Prognose quoad vitam in den meisten Fällen günstig ist. Er empfiehlt bei Auftreten einer "Kumarinnekrose" die Verabreichung von Vitamin K um der Wirkung der Kumarine entgegenzuwirken, zusätzlich Heparin sowie Rheomacrodex und Kortikoide.

3. Selten beobachtete Nebenwirkungen

Nach JAENECKE (86) lassen sich die in der Literatur erwähnten Wundheilungsstörungen nach Anwendung von Antikoagulantien bei statistischer Auswertung von Behandelten - gemessen am Auftreten von Wundhämatomen, Seromen, Wundinfektionen und Wunddehiszemen - nicht objektivieren. Tabelle 12 nach MATIS (127) zeigt, daß Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Weichteilblutungen und eine Verzögerung der Knochenheilung gegenüber der Kontrollgruppe vergleichsweise gering sind.

Tabelle 12

Wundheilungsstörungen und Blutungen unter Antikoagulantien-Prophylaxe (nach 127)		
	AK-Gruppe n = 5867	Kontroll-Gruppe n = 5872
Hämatom, Serom Wunddehiszenz	2,6 %	2,5 %
Wundinfektion	1,0 %	1,3 %
Blutung	0,73 % +	0,22 %
Weichteilblutung nach Frakturen	37,0 %	30,2 %
Knochendemineralisation gering	42,0 %	32,0 %
hochgradig	17,4 %	6,4 %

+ Unterschiedsignifikant

BLUM (21), der aufgrund seiner klinischen und experimentellen Untersuchungen bei 27 von 57 untersuchten Patienten, die nach einer Fraktur mit Sintrom^{R} und Heparin behandelt wurden, eine Störung der Kallusbildung verzeichnete, führte dies auf das fibrinarme Frakturhämatom zurück.

JAENECKE (86) stellt fest, daß über Störungen der Frakturheilung - im Sinne der Demineralisation - bei Behandlung mit Cumarinderivaten berichtet wurde. Jedoch ist die Belastungsfähigkeit dieser Frakturen gegenüber unbehandelten Personen nicht herabgesetzt, sondern sie soll zu einem späteren Zeitpunkt einsetzen.

GROSS und SCHRANK (63) konnten beobachten, daß Antikoagulantien Kapillarschäden im Sinne einer vermehrten Fragilität und erhöhten Permeabilität verursachten. MATIS und HAGER (128) konnten diese Kapillarschäden tierexperimentell am Kammerwasser des Kaninchenauges nachweisen. Sie meinten, daß diese Nebenwirkung nicht in üblichen therapeutischen Dosen auftreten, sondern erst bei hohen Dosen im Sinne einer Intoxikation.

4. Fruchtschädigung während der Schwangerschaft

SHAUL und HALL (190) haben 14 Fruchtschädigungen bei Frauen beobachtet, die bereits im 1. Trimenon Coumadin^{R}, ein Kumarinpräparat, laufend genommen hatten. Entscheidend ist dabei die 4. bis 8. Woche. Die Kinder zeigten, sofern sie überlebten, folgende Veränderungen:

- tief gesunkene Nasenwurzel mit Verengung der Choanen, so daß eine Stenose der Atemwege bestand
- Knochen und Knorpel zeigten eine typische Tüpfelung
- Optikusatrophie
- einige Kinder waren blind oder es bestand eine Wachstumsverzögerung

Der Mechanismus, der zu dieser Anomalie führt, ist unklar. SEILER und DUCKERT (186) berichten, daß die Knochenknorpelstörungen, die zu den typischen Nasenveränderungen führen, nicht auftreten, wenn die Cumarinderivate erst im zweiten Trimenon verabreicht werden.

STEVENSON et al (197) beobachteten ähnliche Symptome in den ersten 8 Schwangerschaftswochen und sprechen von einem "Warfarin-Embryopathie-Syndrom".

Nach STEVENSON et al (197) kann während des 2. Trimenons die Antikoagulation der Mutter Störungen des Fötus mit der Gefahr intrauteriner oder perinataler Blutungen zur Folge haben. Auch die geistige Entwicklung sowie das Wachstum und das Sehvermögen des Foetus können beeinträchtigt sein.

5. Fragliche beobachtete Nebenwirkungen

Erhöhte Leberwerte

RENSCHLER et al (160) fanden bei einer 36-jährigen Patientin, die 8 Wochen mit Marcumar^{R} behandelt wurde (Grundleiden: Beckenvenenthrombose mit beidseitig embolisch bedingter Pleuritis) eine toxische Hepatose, bei der die histologische Diagnose einer Leberverfettung gestellt wurde. Daraufhin beobachteten sie 73 Patienten, von denen 55 länger als ein Jahr und 18 länger als 6 Monate Marcumar^{R} erhalten hatten. Sie stellten eine Erhöhung der Bromthaleinretention in 34 %,der GOT in 22 %, der GPT in 38 % und der Globuline in 42 % der Patienten fest und erklärten die Veränderung aufgrund des De Ritis-Quotienten als eine von der Hepatitis zu differenzierende Leberparenchymschädigung. Bei 15 Patienten fanden sie eine Lebervergrößerung. Bei den bekannten Fällen handelte es sich um reversible Veränderungen. Dauerschäden wurden nicht festgestellt.

Auch WIONTZEK (225) berichtete über einen Fall, bei dem nach Marcumar^{R}-Einnahme Störungen der Leberfunktion auftraten. MARX (123) sah bei 10 Patienten, die 4 - 11 Jahre mit Dicumarol^{R}, Sintrom^{R} und Marcumar^{R} behandelt wurden, nie eine Änderung der Leberwerte.

SEILER und DUCKERT (186) fanden sogar bei einer Phenprocoumonintoxikation keine Änderung der Leberfunktionstests. JAENECKE (86) beantwortet die Frage, ob Cumarinderivate eine Leberschädigung auslösen dahingehend, daß es zwar in vereinzelten Fällen zu einem Anstieg der Transaminasen kommt, es sich aber nur um eine limitierte Störung der Leberfunktion handeln kann und im Hinblick auf die individuelle Antikoagulantien-Therapie keine Konsequenzen hat. Er rät dazu, in größeren Abständen den Leberstatus des Patienten zu überprüfen.

MAMMEN (119) bemerkt, daß bei Kurzzeitbehandlung mit oralen Antikoagulantien die Leberfunktionen nicht beeinträchtigt sind.

Erhöhte Bleikonzentration im Blut

LOLL (112) beobachtete zufällig bei 50 Patienten, die unter der Medikation von Marcumar^{R} standen, bis auf zwei Ausnahmen eine Bleikonzentration von über 100 µ g/100 ml Blut, siehe Tabelle 13 und 14. Die Konzentration liegt im toxischen Bereich. Eine Abhängigkeit von der Dauer der Medikation sowie von der Dosishöhe konnte nicht festgestellt werden. Wahrscheinlich wird exogen aufgenommenes Blei unzureichend ausgeschieden. Auch die Höhe der Bleikonzentration dürfte ebenfalls in exogenen Einflüssen zu suchen sein. Die Veränderungen des Blutspiegels könnten durch eine Stoffwechselwirkung des Cumarinderivats verursacht sein. LOLL (112) vermutet, daß exogen aufgenommenes Blei durch die Blockade von Vitamin K nur noch unzureichend ausgeschieden wird.

Tabelle: 13

Patienten mit Marcumar^{R} Medikation

Bleikonzentration im Blut µg/100 ml	Häufigkeit
0 - 50	2
51 - 100	0
100 - 150	17
151 - 200	13
201 - 250	8
251 - 300	6
301 - 350	2
351 - 400	2

Tabelle: 14

Patienten ohne Marcumar^{R} Einnahme

Bleikonzentration im Blut µg/100ml	Häufigkeit
0 - 5	2
6 - 10	10
11 - 15	8
16 - 20	16
21 - 25	9
26 - 30	2
31 - 35	3

2.6.2. Blutungen nach Angaben der Literatur

Blutungen sind die am häufigsten auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen der oralen Antikoagulantien.
Sie müssen nach JAENECKE (86) von den Nebenwirkungen getrennt betrachtet werden, da sie letzten Endes pathogenetisch mit der therapeutisch erwünschten Hauptwirkung - Gerinnungshemmung - zusammenhängen.

LECHNER (100) vertritt die Auffassung, daß man sich darüber im klaren sein muß, daß eine erhöhte Blutungsneigung eine unabdingbare Begleiterscheinung einer richtig durchgeführten Antikoagulantientherapie ist. Eine leichte Hämatomneigung, gelegentliches leichtes Nasenbluten und eine längere Nachblutung nach Bagatellverletzungen, wie z. B. beim Rasieren, sind daher nicht als Komplikationen im eigentlichen Sinne anzusehen. Er unterscheidet bei den Blutungskomplikationen zwischen traumatischen und Spontanblutungen, Tab. 15:

Tabelle: 15

Mögliche Blutungen bei Antikoagulantientherapie nach LECHNER (100)

Spontanblutungen		Traumatisch
leicht	schwerwiegend	
Große Hämatome	Cerebrale Blutungen	Unfall
Epistaxis	Gastrointestinalblutungen	Operation (Zahnextraktion)
Hämaturie	selten:	Stumpfe Traumen
Menorrhagien	Nebennierenblutungen	intramuskuläre
Hämorrhoidalblutungen	Gelenkblutungen	Injektion
	Retroperitoneale Blutungen	
	Larynxblutungen	
	Hämatothorax	

SCHLICK und FREUNDT (177) unterscheiden im Blutungszwischenfall unter Antikoagulantien zwischen lebensbedrohlichen und tolerablen Ereignissen. Bei tolerablen Ereignissen genügt es meistens, die Dosierung des Cumarinderivates zu reduzieren. Bei lebensbedrohlichen Blutungen muß durch sofortige Substitution der Gerinnungsfaktoren mit Prothrombin-

konzentrat (PPSB) die Gerinnung normalisiert werden.

Ursache:

Nach JAENECKE (86) muß differenziert werden zwischen Blutungen durch Antikoagulantien und Blutungen, die unter Antikoagulantien auftreten. Häufig erfolgen die Blutungen nicht aus einem intakten Organbereich heraus, sondern aus pathologisch veränderten Gefäßgebieten.
ROOS (167) konnte bei Analyse von Blutungszwischenfällen bei 8.691 Patienten des holländischen Thrombosedienstes in Den Haag folgende Ursachen feststellen:

1. Lokalerkrankungen 54 - 64 %
2. Nebenmedikation 23 - 33 %
3. unbekannte Ursachen 13 %

Bei 12 % aller Blutungen wurden die lokalen Schäden erst durch die Blutung bekannt. Bei Cumarintherapie mit Quick-Wert im therapeutischen Bereich erfolgten 90 % aller Blutungen aus einer lokalen Schädigung (167).

Auch JAENECKE (86) kommt zu dem Ergebnis, daß bei zwei Drittel aller Blutungszwischenfälle eine lokale Erkrankung (unbekannte Ulzera, Karzinome, Konkremente) am Blutungsort zu vermuten ist, so daß von einer Blutung unter Antikoagulantien gesprochen werden kann.

Blutungen treten nach FRICK (56) meistens bei sogen. "Entgleisung" des therapeutisch angestrebten Bereiches auf. Bei der Behandlung mit Cumarinderivaten ist der Quickwert zu tief abgesunken. Als Ursachen dafür gibt FRICK (56) an:

1. Nahrungskarenz, Diarrhoe, Erbrechen, Alkoholabusus
2. Akute Leberparenchymstörung, akute Stauung, Hepatitis
3. Medikamente: Butazolidin, Salicylate, Breitspektrumantibiotika

RIEDLER (163) beobachtete, daß Blutungen meistens vom Quickwert abhängig sind. Patienten, die überantikoaguliert sind, bluten viel häufiger, als gut eingestellte Patienten, was er in Tabelle 16 zeigt:

Tabelle: 16 nach RIEDLER (163)

Antikoagulantienblutung: Quick-Wert

Quick-Wert	Patienten	Blutungen
30 %	97	0 %
10 - 30 %	292	1,3 %
10 %	417	5,3 %
	806	3,2 %

Weitere häufige Ursachen von Antikoagulantien-Blutungen sind nach LECHNER (100):

Tabelle: 17 nach LECHNER (100)

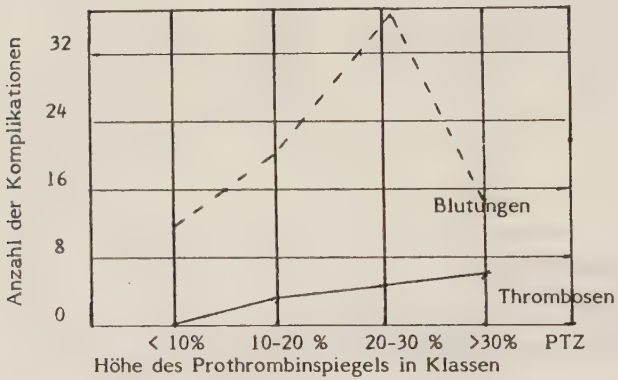
Ursache von Antikoagulantienblutungen

1. Nichtbeachtung von Kontraindikationen
2. Mangelhafte Überwachung der Therapie und Einstellung
3. Fehlerhafte Dosierung und Laborwerte
4. Gleichzeitige Verordnung von Medikamenten, die den Antikoagulantien-Effekt verstärken, z.B. Alkohol, Thyroxin, Chinidin
5. Unterschiedlich zusammengesetztes Patientengut
6. Auftreten eines zusätzlichen Hämostasedefektes
7. Mangelhafte Aufklärung des Patienten

DEUTSCH (43) setzte die Blutungshäufigkeit mit dem Prothrombinspiegel bei den Patienten des Wiener Thrombosedienstes in Beziehung (siehe Abb. 1) und er konnte feststellen, daß die Blutungen bei einem sehr niedrigen Prothrombinspiegel keineswegs am häufigsten sind. Er schließt daraus, daß andere Faktoren (Lokalerkrankungen) eine wesentliche Rolle spielen müssen.

Abbildung 1

Beziehung zwischen der Häufigkeit der Blutungen bzw. Auftreten thromboembolischer Komplikationen und der Höhe des Prothrombinspiegels. Durchgehende Linie: Thrombosen, unterbrochene Linie: Blutungen, nach DEUTSCH (43).



Häufigkeit von Blutungen

Eine genaue Angabe über die Häufigkeit von Blutungskomplikationen unter Antikoagulantien aus der Literatur ist schwierig, weil die Häufigkeit mit der Patientenzahl ohne Angabe der Behandlungszeit und z. T. mit Antikoagulantien-Behandlungsjahren mit oder ohne Patientenzahlenangabe in Beziehung gesetzt wird.

Weitere Ursachen der unterschiedlichen Häufigkeitsangabe der Blutungskomplikationen sind die genaue Registrierung durch Patient und Arzt, Weglassen unbedeutender Blutungen aus der Statistik, Unterschiede hinsichtlich Dauer der Behandlung, Zusammensetzung des Krankengutes, Art der Medikation, Intensität der Behandlung, Intervalle der Kontrollen und Qualität der Laborkontrollen.

RIEDLER (163) berücksichtigt z. B. nur die Patientenzahl. Bei seiner Auswertung variiert die Blutungshäufigkeit zwischen 0,8 % und 46 %.

JÄHNCHEN und MEINERTZ (84) geben an, daß Blutungen unter Cumarintherapie bei 5 bis 25 % der behandelten Patienten auftreten. SCHARRER (173) fand in der Literatur eine Häufigkeit der Antikoagulantien-Blutungen zwischen 0,4 % und 48 %, Tabelle 18 auf:

Tabelle: 18 nach SCHARRER (173)

Blutungen unter Antikoagulantien-Therapie	
Alle Schweregrade	Prozent
Thies 1964 *)	0,4
Dick 1961 *)	0,7
Roos 1965	3,6
Deutsch 1966	5,8
Am. Heart Ass. 1948	12,9
Hilden 1961	19,0
Fuller 1959	48,0
Schwere Blutungen	
Matis 1960 *)	0,3
Am. Heart Ass. 1948	0,8
Hilden 1961	3,0
Riddick 1960	4,8

*) chirurgische Patienten

Bei DICK mit 0,7 % und THIES mit 0,4 % bezog sich die Blutungshäufigkeit auf den Bereich der postoperativen Prophylaxe (Kurzzeitbehandlung) (173). Hierbei sind auch die häufigen kleinen Wundhämatome mit einbezogen.

UHLMANN (210) fand bei prophylaktischer Behandlung nach gynäkologischen Operationen Blutungen zwischen 3 - 5 % der mit Antikoagulantien behandelten Patienten.

RIEDLER (163) gibt für die Chirurgie eine Blutungshäufigkeit zwischen 7 - 20 % an. In der Inneren Medizin findet er durchschnittlich in 4 % Blutungen.

Bei der Beurteilung der Langzeitbehandlung beziehen sich die meisten Autoren auf die Behandlungszeit und nicht auf die Fallzahl, d. h. die Behandlungsperioden sämtlicher Patienten werden zusammengezählt und durch die Zahl der beobachteten Blutungskomplikationen dividiert. Die Häufigkeit einer Blutung liegt demnach:

bei Pickering et al	(149)	1959	auf 7 Behandlungsjahre
bei Loeliger	(106)	1965	auf 10,8 "
bei Waaler	(215)	1957	auf 12,6 "
bei Riedler et al	(164)	1972	auf 12,7 "
bei Meuwissen et al	(130)	1966	auf 13 "
bei Roos	(167)	1965	auf 16,0 "

Tödliche Blutungen während oraler Antikoagulation sind bei Anwendung der Langzeittherapie als selten zu bezeichnen.

Nach KOLLER und LOELIGER (95) variieren die Prozentzahlen in der Literatur zwischen 0,04 % und 1,5 %. Die tödlichen Blutungen sind nach KOLLER und LOELIGER (95) bei Langzeitbehandlung eher höher als bei Kurzzeitbehandlung.
Folgende Autoren beobachteten tödliche Blutungen und setzten diese ins Verhältnis zu der Patientenzahl:

1961 Loeliger	(106)	5.000 Pat.	15 x Letalität = 0,3 %
1963 Mosley et al	(133)	978 Pat.	2 x Letalität = 0,2 %
1977 Schärer et al	(172)	9.000 Pat.	17 x Letalität = 0,2 %

Die meisten Autoren setzen die tödlichen Blutungen ins Verhältnis zur Behandlungszeit, siehe Tabelle 19.

Tabelle 19

Tödliche Blutungen auf Behandlungsjahre

Autoren		Jahr	eine tödliche Blutung auf Behandlungsjahre
Riedler et al	(164)	1972	126
Marx	(123)	1964	350
Mosley et al*)	(133)	1963	461
Schärer et al*)	(172)	1976	500
Roos *)	(167)	1965	575
Loeliger *)	(106)	1961	1.000
Shapiro *)	(188)	1965	1.225

*) ohne zerebrovaskuläre Blutungen

JAENECKE (86) und KOLLER (94) stellten fest, daß es bei Patienten, die über 65 Jahre alt sind, zu einer statistisch signifikant höheren Zahl von Blutungen kommt als bei jüngeren Patienten.

Auch DEUTSCH (43) konnte beobachten, daß mit dem Alter der Patienten die Blutungshäufigkeit zunimmt, siehe Tabelle 20.

Tabelle 20

Altersverteilung der Komplikationen; nach DEUTSCH (43):

Alter	Fälle	Blutungen	%
0 - 10	1	-	-
11 - 20	6	-	-
21 - 30	35	-	-
31 - 40	69	3	4,35
41 - 50	150	10	6,66
51 - 60	277	12	4,33
61 - 70	259	6	2,32
71 - 80	111	8	7,20
81 - 90	10	1	10,00

Lokalisation

Die Lokalisationen der unter Antikoagulantien-Therapie beobachteten Blutungen sind zahlreich und treten bei Berücksichtigung der Kontraindikationen nach RIEDLER et al (164) überwiegend am "locus minoris resistence" (z.B. Blasenpapillom, Nierenkonkremente, Magenschleimhautpolypen, Duodenaldivertikel, occulte Neoplasmen) auf.

Der Thrombosedienst in Den Haag (167), der nur etwa alle 16 Behandlungsjahre einen Blutungszwischenfall fand, hat insgesamt 220 Blutungskomplikationen näher untersucht und dabei folgende Verteilung angegeben.

Tabelle 21 nach ROOS (167):

Lokalisation	%	Pat.	lokale Erkrankungen am Blutungsort in %
Nieren und ableitende Harnwege	40	86	43
Nasen-Rachen-Raum	18	39	87
Magen-Darm-Trakt	18	40	70
Augenbereich	13	29	69
ZNS	3	7	100
Mundbereich	2	5	0
Atemtrakt	2	4	100
Vagina	4	10	50

Die relative Häufigkeit großer Blutungen nach Lokalisation und Geschlecht, wie sie bei über 20.000 Patienten mit einer gesamten Behandlungszeit von über 12.000 Jahren beobachtet wurde, zeigt Tabelle 22.

Tabelle 22 nach ROOS (167)

Lokalisation der Blutung	Männer	Frauen	
Urogenitaltrakt	30,0 %	33,5 %	Blutungskomplikat
Haut	23,0 %	26,5 %	in % der Gesamt-
Gastrointestinaltrakt	19,0 %	14,5 %	zahl der Patienten
Respirationstrakt	11,5 %	14,5 %	587 Patienten
ZNS	12,5 %	7,0 %	davon 356 Männer
Bewegungsapparat	2,5 %	2,5 %	und 231 Frauen
Kreislaufsystem	1,5 %	1,5 %	

1/3 aller Blutungen sind makroskopische Hämaturien sowohl bei Männern als auch bei Frauen.
Lebensbedrohlich sind die intrakraniellen, intraspinalen und gastrointestinalen Blutungen, sowie Blutungen in die Darmwand, in die Nebennieren und im Larynx (167).

Tabelle 23 nach FRICK (56) zeigt eine Übersicht über die in der Literatur angegebenen Blutungen unter Antikoagulantien:

Tabelle 23 nach FRICK (56)

Lokalisation der Antikoagulantienblutungen	
1. Respirationssystem	Epistaxis Hämoptoe
2. Weichteile	Kutane Hämatome
3. Gastrointestinaltrakt	Magen-, Darmbluten, Darmwand
4. Nervens ystem	Intrazerebral, epidural, subdural
5. Urogenitaltrakt	Hämaturie aus der Niere, Blase, Prostata, Menorrhagien, Intraperitonealblutung aus Follikelzyste und corpus luteum
6. Endokrines System	Nebennieren

Respirationssystem und Weichteile

Hämatome, Epistaxis und Zahnfleischblutungen sind Bagatellblutungen, die nach ASKEY (8) keine Gefährdung für schwere Blutungskomplikationen bedeuten und nur selten Vorläufer von schweren Blutungen sind. Sie zwingen kaum zum Absetzen der Marcumar^{R}-Therapie und lassen sich oft durch geringe Reduzierung der Marcumar^{R}-Dosis beheben.

Auch DEUTSCH (43) betont, daß Epistaxis, Zahnfleischblutungen, subconjunktivale Blutungen und Mikrohämaturie häufig auftreten und nur von geringer Bedeutung sind.

Gastrointestinale Blutungen

1952 berichteten BERGMANN und MAINELLA (19) erstmals über ein antikoagulantienbedingtes Hämatom in der Darmwand.
ASKEY (8) fand 1966 bei 3,4 % seiner Patienten gastrointestinale Blutungen.
BABB et al (13) beobachteten 1968, daß bei 4 % der unter Cumarintherapie stehenden Patienten gastrointestinale Blutungen auftraten.
Bis 1976 überblickten CLAUDI und MÜLLER (38) 126 Fälle von gastrointestinalen Blutungen in der Literatur. Davon wurden 61 Patienten laparotomiert. 7 der operativ und 2 der konservativ behandelten Patienten verstarben.
MARX (123), der bis 1966 über 63 Fälle von intramuralen Darmblutungen berichtet, gab an, daß bei 24 Patienten eine Darmresektion durchgeführt wurde. Nur bei 4 von 37 diesbezüglich analysierten Patienten lag die Thromboplastinzeit im therapeutischen Bereich. 19 von 33 operierten Fällen hatten Blut in der freien Bauchhöhle.
Nach CLAUDI und MÜLLER (38) mußten 1975 bei einer Zahl von 9.000 im Raum Basel antikoagulierten Patienten 74 wegen schwerer Blutungskomplikationen stationär behandelt werden. Davon machten die intramuralen Hämatome 6,8 % oder 1/6 der 30 gastrointestinalen Blutungen aus.
Intraabdominelle Blutungen können im Bereich des Gastrointestinaltraktes
1. intraluminal,
2. intramural sowie
3. in der freien Bauchhöhle auftreten.

Die intramurale Blutung in die Darmwand ist eine seltene jedoch wichtige Ursache eines akutes Abdomens. Sie führt durch massive Darmwandhämatome vom Obstruktions- bis zum paralytischen Ileus oder bis zur Peritonitis, je nach Lokalisation und Ausdehnung der Blutung. Die Darmwand- oder Mesenterialblutung kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Symptomatik ist nicht akut, sie gleicht eher der bei einem Gallensteinileus (38).

Klinische Symptome sind:

1. auftretendes Krankheitsgefühl
2. Erbrechen, Krämpfe und Schmerzen im Leib,
3. Blähungen und Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens und Fieber (38)

Auch SCHRÖDER (183) beobachtete 4 Fälle mit Dünndarmileus unter Antikoagulantien-Therapie. Dabei waren die klinischen Symptome der beginnenden Blutung in die Submucosa zunächst uncharakteristisch: unklare Oberbauchbeschwerden, die sich rasch verstärkten und zum Vollbild eines mechanischen Ileus führten. Blutungen in die freie Bauchhöhle allein führen hingegen meistens zur Ausbildung eines paralytischen Ileus.

BEAMISCH und MCCREATH (16) sowie HAFFNER (65) haben beobachtet, daß sich die intramuralen Hämatome unter adäquater konservativer Therapie innerhalb etwa drei Wochen zurückbilden.

HERBERT (76) konnte bei Darmwandblutungen unter Antikoagulantientherapie folgende Lokalisationen feststellen, Tab. 24:

Tabelle: 24 nach HERBERT (76)

Dünndarm	Jejunum	86 Fälle
	Prox. Ileum	10 Fälle
	Duodenum	5 Fälle
	Term. Ileus	3 Fälle
Colon	descendens	1 Fall
	sigmoideum	1 Fall
	Coecum	1 Fall
	Rectum	1 Fall

STÄCKER und STREICHER (196) berichteten über 2 Patienten, bei denen es im Verlauf einer entgleisten Marcumar^{R}-Therapie zu einem mechanischen Dünndarmileus kam. Ursache waren Hämatome in der Darmwand.

HUBER (83) beobachtete, daß bei einem 69-jährigen Mann, der seit 18 Monaten antikoaguliert war, akute Oberbauchschmerzen auftraten. Bei der Laparatomie fand er in der Bauchöhle 1 Liter nicht geronnenes Blut, im Mesenterium des mittleren Dünndarms

mehrere bis faustgroße Hämatome und ein 30 cm langes hämorrhagisches fibrinbelegtes Dünndarmsegment, das in seinem mittleren Abschnitt infarziert war.

Auch SUND (202) berichtet über 2 Patienten, bei denen eine entgleiste Marcumar^{R}-Langzeitmedikation durch ungenügende zeitliche Quick-Kontrollen zu intestinalen, intraperitonealen und mesenterialen Blutungen führte. Als Ursache fanden sich nicht nur die intramuralen und mesenterialen Blutungen, sondern Einrisse des Dünndarmmesenteriums mit Blutung in die freie Bauchhöhle und nachfolgender Gangrän des betroffenen Dünndarmabschnittes.

Blutungen in das ZNS

Die gefährlichste Komplikation der Antikoagulantien-Therapie ist die zerebrale Blutung. TERTSCH und PREUSSER (203) berichten, daß bei Antikoagulantien-Therapie in 0,1 - 1 % Blutungen in das ZNS auftreten.

ANGSTWURM und FRICKE (6) kommen bei der Auswertung großer Statistiken auf eine 0,01 - 0,1 %ige Blutungshäufigkeit, allerdings nicht nur im Hirnbereich, sondern im gesamten Nervensystem.

ASKEY (8) beobachtet in einer Studie von 1626 Patienten während einer Antikoagulantien-Langzeitmedikation 30 x (1,8 %) Blutungen im Bereich des ZNS. Dabei kam es in 70 % zu einem letalen Ausgang.

CHRISTIANI et al (37) fanden in der bisher mitgeteilten Literatur annähernd 400 Fälle mit neurologischen Komplikationen unter einer Antikoagulantien-Therapie. Dabei konnten sie folgende Lokalisationen feststellen.

Tabelle 25 nach CHRISTIANI et al (37)

Lokalisation der Blutung	%
Intrakraniell	ca 80 %
intrazerebral subdural subarachnoidal intrazerebellär	
Spinal	ca 10 %
Subdural epidural intramedullär	
Im Bereich des peripheren Nervensystems	ca 10 %

Die Mortalität der intrakraniellen Blutungen betrug 30 - 40 %.

CHRISTIANI et al (37) beobachteten in den letzten 10 Jahren 58 Patienten mit neurologischen Komplikationen unter Antikoagulantien-Therapie. Es ergaben sich folgende Lokalisationen:
Tabelle: 26 nach CHRISTIANI et al (37)

Lokalisation der Blutung. Eigene Fälle: 59 Blutungen bei 58 Pat.		
Lokalisation	n	%
Intrakraniell	46	78
intrazerebral	19	
subdural	19	
subarachnoidal	8	
Spinal	3	5,1
subdural	1	
epidural	2	
Im Bereich des peripheren Nervensystems	10	16,9

22 (37,3 %) dieser Patienten verstarben an den Folgen der Blutung. Die Mortalität betrug bei den intrazerebralen Hämatomen 68 %, intrakraniell 47,3 %. In 30 % (8 Fälle) ging der Blutung ein Trauma voraus, bei 5 weiteren Patienten waren Risikofaktoren vorhanden.

Christiani et al (37) fanden 1967 in der Literatur 61 publizierte Fälle von Blutungskomplikationen unter Antikoagulantien, von denen nur 5 überlebt wurden. Außerdem machten sie 11 eigene Beobachtungen von Blutungen in das ZNS, davon:

Subdurale Blutungen	6 Patienten
Subarachnoidale Blutungen	2 Patienten
Blutungen im Spinalkanal	1 Patient
Blutungen in periphere Nerven	2 Patienten

LEVY und STULA (101) operierten von 1965 - 1971 37 Patienten mit Antikoagulantienblutungen ins ZNS. Dabei fand sich folgende Lokalisation:

Intrakraniell		Spinal	
intrazerebral	10 Patienten	epidural	3 Patienten
subdural	21 Patienten	subdural	2 Patienten
intrazerebellär	1 Patient		

POSER et al (150) beobachteten an der Universitätsklinik Göttingen von 1966 - 1974 neurologische Blutungsfälle unter Antikoagulation mit folgender Lokalisation:

Tabelle 27 nach POSER et al (150)

Intrakraniell	
Intrazerebral	6
Subarachnoidal	4
Subdural	1
Spinal	2
Blutungen in das periphere Nervensystem	6

SAURIGG und SEMMER (171) fanden 1973 in der Literatur 126 neurologische Blutungskomplikationen unter Antikoagulantien:

Tabelle 28 nach SAURIGG und SEMMER (171)

Massenblutungen ins Großhirn	113 x
Massenblutungen ins Kleinhirn	5 x
Massenblutungen ins Rückenmark	4 x
Subarachnoidalblutungen	12 x
Subduralhämatome	56 x
Epiduralhämatome	14 x
Blutung in und um periphere Nerven	12 x

Die intrazerebralen Hämatome sind die häufigsten Blutungen im Zentralnervensystem unter Antikoagulantien-Therapie (171).

KOLLER (94) beobachtete bei 21 Patienten mit intrazerebralen Hämatomen unter Antikoagulantien-Therapie, daß 18 dieser Patienten eine diastolische Hypertonie hatten.

ANGSTWURM und FRICKE (6) beobachteten, daß bei 1/4 der Fälle der intrazerebralen Hämatome unter Antikoagulantien-Therapie die Gerinnung zu stark gehemmt war. Bei 3/4 der Fälle mit intrazerebralen Hämatomen war die Prothrombinzeit im therapeutischen Bereich, aber bei den Patienten war eine Hypertonie oder Arteriosklerose bekannt, die ihrer Meinung nach die Ursache der Blutung war.

Subdurale Hämatome unter einer Antikoagulantien-Therapie sind seltener. TERTSCH und PREUSSER (203) fanden bis 1972 in der Literatur 21 Fälle. Sie glauben, daß die Überdosierung von Antikoagulantien bzw. die mangelnde Kontrolle der Blutgerinnungsparameter eine wesentliche Rolle spielt. Die Letalität lag bei den 21 Patienten unter 40 %.

KOLLER (94) und JAENECKE (86) sehen eine weitere Ursache intrakranieller Blutungen im Schädeltrauma, das bei Antikoagulantienpatienten zweifellos leichter zu subduralen Hämatomen führt als bei einem nicht antikoagulierten Patienten. CHRISTIANI et al (37) stellten fest, daß die neurologischen Komplikationen zum Zeitpunkt der Antikoagulantien-Therapie auftraten, das Risiko jedoch mit höherem Alter zunahm.

OLDENKOTT et al (144) fanden in den deutschsprachigen Veröffentlichungen von 1960 bis 1981 17 Fälle von spinalen epiduralen Hämatomen unter Antikoagulantien-Behandlungen. Dabei war die Lokalisation der epiduralen spinalen Blutungen: (144)

2 Pat. zervico-thorakal	1 Todesfall
1 Pat. obere bis mittlere BWS	1 "
4 Pat. untere BWS	3 Todesfälle
5 Pat. thorako-lumbal	keine Todesfall
5 Pat. lumbal	2 Todesfälle

Die Dauer der Antikoagulantien-Therapie reicht in dieser Studie von 9 Tagen bis zu 41 Monaten (im Durchschnitt 17 Monate). Die präoperativen Quickwerte, in 4 Fällen nicht angegeben, schwankten zwischen 7,8 % und 62 %, im Mittel um 23,4 %. Histologische Befunde ergaben keinen Aufschluß über die der Blutung zugrunde liegende Ursache (144).

Periphere Nervenschäden unter Antikoagulantien-Therapie

JAENECKE (86) berichtet, daß periphere Nervenlähmungen als Komplikation unter Antikoagulantien-Blutung sehr selten und oft traumatisch ausgelöst sind. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten sind in der Mehrzahl der Fälle der nervus femoralis oder nervus ischiadicus betroffen.

POSER et al (150) fanden in der gesamten Literatur bis 1975 82 Fallschilderungen von peripheren Nervenschäden unter Antikoagulantien-Therapie. Im einzelnen betroffen waren folgende Nerven:

1. Nervus femoralis	43 x
2. Nervus ischiadicus	24 x
3. Nervus obturatorius	2 x
4. Nervus medianus	6 x
5. Nervus cutaneus femoralis lat.	3 x
6. Nervus inguinalis	2 x

Sie selbst beobachteten in 1 1/2 Jahren 12 Männer und 8 Frauen (von 15 - 70 Jahre), bei denen periphere Nervenschäden auftraten. Die Nervenschäden heilten unter Hinterlassung meist erheblicher Defektsymptome. Die Bevorzugung der Beinnerven erklärten sich aus Gründen der Mechanik. Der Nerv-Gefäß-Strang des Beines (N. ischiadicus, gluteusus, caudales, cutaneus femoralis dorsalis, glutea caudalis) läuft durch das relativ enge Foramen intraperiforme und wird durch Hüftbewegungen und Kontraktionen des muskulus periformis ständig beansprucht.

Nach NEUNDÖRFER und KAYSER-GATCHALIAN (139), die selbst über 2 Fälle berichteten, kommt als pathogener Mechanismus eine unmittelbare Druckläsion durch schon äußerlich sichtbare, ausgedehnte Weichteilhämatome in Betracht, zum anderen werden Blutungen direkt in die Nervenscheide diskutiert. Zuweilen sind ärztliche Maßnahmen an der Pathogenese beteiligt. Den Lähmungen gehen in der Regel starke, kaum ertragbare Schmerzen voraus. Die Aussichten auf eine komplette Restitution sind als ungünstig zu bewerten.

Nierenblutungen

WEIßBACH und BRÜHL (220) beobachteten bei 2 Patienten nach Marcumardauerbehandlung eine spontane Nierenruptur nach massiver Parenchymblutung der Niere. Es lagen bereits Nierenschäden vor (Arteriosklerose der Nierengefäße und interstitielle Nephritis), woraus geschlossen wird, daß eine Blutungsgefährdung durch bereits bestehende Nierenerkrankungen erhöht wird.

VOEGLI und SAXER (214) berichten von 3 Fällen, bei denen Nierenblutungen unter Antikoagulation mit intrarenaler und subkapsulärer Hämatomausbreitung aufgetreten sind. Auch hier waren vorbestehende Nierenschäden vorhanden. (Pyelonephritis mit Papillennekrose und Fibrolipomatose des sinus renalis).

SUKTHOMYA und LEVIN (201) registrierten 2 Nierenblutungen. Man dachte erst an einen Nierentumor. Beide Patienten erhielten Coumarin^{R} bei Prothrombinzeit im therapeutischen Bereich.

Blutungen in die Nebennierenrinde

Blutungen in die Nebennieren sind selten und kommen nach KOLLER (94) einmal auf 10.000 bis 100.000 Antikoagulierte vor. Die gefährliche Komplikation führt häufig zum Tod. KOLLER (94) ist der Meinung, daß Nebennierenblutungen praktisch nur in den ersten 2-3 Wochen der Behandlung bei Überdosierung, Herzinsuffizienz, Streß oder ACTH-Injektion auftreten.

AMADOR (2) fand bei 1127 Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt wurden, 9 mal Blutungen in die Nebennierenrinde. LEBLANC et al (99) haben von 1947 bis 1968 68 Fälle von NNR-Blutungen beobachtet. RENK und STOLL (159) fanden in der Literatur bis 1968 30 Fälle von Nebennierenblutungen unter Antikoagulantien-Therapie.

Bei den beschriebenen Fällen wurde meist zuerst mit Heparin, dann mit einem Cumarinpräparat behandelt. Nach LEBLANC et al (99) lag in etwa 1/3 der Fälle der Nebennierenblutungen eine Überdosierung vor.

Nach GREYER et al (62) sind klinische Symptome:
Anorexie, Nausea, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Tachycardie, Erbrechen, Fieber, krampfartige Schmerzen, periumbilical oder tief unter dem Rippenbogen, selten in den Nierenlagern. Die Symptome gehen häufig 1 - 2 Tage nach Beginn in einen irreversiblen Schock über. Das Bild gleicht einer enterogenen Sepsis ohne toxisches Blutbild. Biochemisch findet man die Nebennieren-Ausfall typischen Elektrolytverschiebungen.

Intrauterine Blutungen

Im 3. Trimenon können nach STEVENSON et al (197) intrauterine Blutungen auftreten, obwohl sich der Prothrombin-Index der Mutter im therapeutischen Bereich befindet. Objektiviert wurden intrakranielle, perikardiale, testikuläre und gastrointestinale Blutungen. Auch kam es zur Ausbildung eines Hydrozephalus. Weiter meinen STEVENSON et al (197), daß das Risiko von Fehlbildungen unter Antikoagulantien-Therapie der Mutter während des 1. Trimenons 15 - 20 %, das Risiko von Blutungen und ihren Folgen bei Antikoagulation während des 2. und 3. Trimenons 5 - 10 % beträgt. VILLASANTA (211) registrierte bei 92 Patienten, die im Verlauf der Schwangerschaft Cumarinderivate allein oder in Kombination mit Heparin erhalten hatten, 14 Totgeburten und 3 neonatale Todesfälle, wovon 6 mit Sicherheit durch Hämorrhagien verursacht waren.

Im Tierversuch konnte BLUMBERG (22) bei Applikation von Warfarin in therapeutischer Dosis während der Laktation keine Änderung der Blutgerinnung bei jungen Ratten feststellen.

Außerdem konnte LUDWIG (115) in Tierversuchen zeigen, daß bei Cumaringaben kurz vor der Geburt, bei den Feten Blutungen an allen geburtstechnisch beanspruchten Stellen die Folge waren.

Selten aufgetretene Blutungen

DEUTSCH (43) berichtet über folgende Autoren, die Hämatome des Musculus rectus bemerkten:

- Axelrod und Kleinfeld 1951
- Miles et al. 1951
- Karaca et al. 1967
- Bordwich und Stafford 1968
- Babb et al. 1965

MIESZCZERSKI (132) beobachtete bei einer 37-jährigen Patientin bei unkontrollierter Antikoagulantien-Behandlung eine Eierstockblutung. Der rechte Eierstock war vergrößert und geplatzt.

RÖSEL (166) bemerkte bei einer Patientin mit Unterschenkelvenenthrombose, die 4 Wochen mit Athrombon^{R} behandelt wurde, bei der histologischen Untersuchung eine intraabdominelle Blutung aus einer Corpusluteum-Cyste.

WESELY et al (222) berichten über eine 40-jährige Frau, die wegen Extremitätenembolien 1 Woche lang mit Antikoagulantien behandelt wurde. Nach plötzlichen heftigen Bauchschmerzen entwickelte sich ein Schockzustand. Bei der Operation fand man eine rupturierte ovariale Zyste, so daß eine Ovariektomie ausgeführt werden mußte.

JÂN et al (85) beobachteten eine 31-jährige Patientin, bei der am 19. Tage die Syncumar-Behandlung plötzlich heftige Krampfanfälle in der linken Adnexgegend mit Kollaps und Anämie hervorrief. Bei der Laparatomie entleerte man 1500 ml flüssiges Blut aus der Bauchhöhle und entfernte das aus einer 2 cm langen Querruptur blutende cystische Ovar.

Über weitere Blutungen aus dem Ovar in die Bauchhöhle berichten nach DEUTSCH (43):

- Gurevich und Thomas 1960
- Tacchi 1963

UHLMANN (210) meint, daß die Menses bei Langzeittherapie mit Antikoagulantien kaum beeinflußt wird. Doch kann es vorkommen, daß sonst normal menstruierende Frauen menorrhagische Blutungsstörungen oder Hypermenorrhoen bekommen. Diese verstärkten Regelblutungen erfordern nicht unbedingt das Absetzen der Therapie.

Durch die Gabe von Kontraktionsmitteln kann die Blutung auf ein tragbares Maß abgeschwächt werden. Bei Frauen im Klimakterium kann jedoch die Stärke der Blutung zum Absetzen der Therapie zwingen (210).

Nach DEUTSCH (43) kann es bei Überdosierung von Antikoagulantien zu Menorrhagien und Metrorhagien und auch zu vaginalen Blutungen in der Menopause kommen.

JAENECKE (86) meint, daß nur in seltenen Fällen die normale Regelblutung verstärkt wird. Ein Absetzen der Antikoagulantien erscheint nicht notwendig, sondern es genügen Kontraktionsmittel.

RANFT (155) beobachtete bei einer unter Marcumar^{R}-Therapie stehenden 66-jährigen Patientin, deren Quickwert unter 10 % lag, eine okkulte parenchymatöse Lungenblutung. In der Literatur fand er dann bereits 4 Kasuistiken, die eine Lungenblutung unter Langzeit-Antikoagulation beschrieben. Auslösend war nach seiner Meinung eine wirkungsverstärkende Arzneimittelinteraktion zwischen Cumarin und Tetracyclin.

WRIGHT (227) fand in 4,1 % der Fälle unter 589 Infarktkranken, die mit Antikoagulantien behandelt wurden, ein Hämopericard, dagegen nur in 2,4 % der unbehandelten.

WALDRON et al (217) stellten bei 545 Todesfällen nach frischem Infarkt 3 mal häufiger ein Hämopericard ohne Herzruptur und 2 mal häufiger mit Herzruptur nach Antikoagulation als bei unbehandelten Kranken fest. Sie weisen darauf hin, daß Blutungen ins Pericard nach Infarkten auch bei therapeutischer Dosierung auftreten können, bei Überdosierung aber häufiger sind. Die Antikoagulantien begünstigen ihrer Meinung nach die Herzbeutelblutung beim Infarkt, noch mehr aber bei Pericarditis (217).

KINDERMANN (90) beobachtete bei einem 59-jährigen Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz, daß es 4 Tage nach Beginn der Marcumar^{R}-Behandlung zu einer spontanen Blutung ins Pericard, nicht aber in den Pleuraraum gekommen war.

WAGEMANN und VINZ (216) berichteten über eine Ruptur der Gallenblase infolge Blutung in das Gallenblasenlumen bei vorbestehendem Hydrops unter Antikoagulantien-Medikation. Wegen einer Beinvenenthrombose wurde ein 57-jähriger Patient mit Heparin und anschließend mit einem Cumarinderivat behandelt. Das Ergebnis wird mangels Erklärungsmöglichkeit als sogenannte "Cumarinnekrose der Gallenblase" gedeutet.

KAUFMANN (89) beschrieb bei einem 59-jährigen Patienten, der wegen eines Herzhinterwandinfarktes mit Marcumar^{R} behandelt wurde, eine zweiseitige spontane Milzruptur, die zu einer ausgedehnten Blutung in die freie Bauchhöhle geführt hatte. Der Quickwert war stark erniedrigt, bei Aufnahme 11 %, dann minimal unter 5 %, so daß Kaufmann der histologisch nachgewiesenen chronischen Stauung der Milz und der herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit des Blutes eine pathogenetische Bedeutung zukommen läßt.

Zu den ganz seltenen Blutungen gehören nach DEUTSCH (43):

- Blutung aus dem Larynx mit Atembehinderung	Giraux et al	1967
- Blutung in arthrot. Gelenke	Mc Laughlin et al	1966
- Blutung in den Karpaltunnel	Hartwell u. Kurtay	1966
- Blutungen in Lungencysten	Kent	1965
- Lungenblutungen bei Stauungen	Marton	1963
- Hämatothorax bei Lungeninfarkt	Simon et al.	1969
- Blutung in den Muskel psoas	Strasilova et al.	1961
- Blutung in ein Hypophysenadenom	Nourizahdeh und Pitts	1965
- Blutung in das Nierenlager	Potts u. Brown	1965

2.6.3. Komplikationen aus 4 relevanten Studien

Die bisher aufgeführten Blutungskomplikationen und Nebenwirkungen unter Antikoagulantien-Therapie sind Beobachtungen einzelner Autoren bei großem Patientengut. Diese einzeln beobachteten Nebenwirkungen der Patienten wurden dann von den Autoren herausgestellt.

Da bei den meisten Autoren die Beurteilung der Wirksamkeit der Antikoagulantien oder die Interferenz mit anderen Pharmaka im Vordergrund der Untersuchung stand, existieren in der Literatur kaum Angaben über sämtliche aufgetretenen Blutungskomplikationen und Nebenwirkungen von Patientengruppen.

Anhand von 4 Studien sollen jetzt sämtliche aufgetretenen Blutungen und Nebenwirkungen unter Antikoagulantien-Langzeittherapie gezeigt werden.

Zwischen 1966 - 1972 führten BENDA und KÖSEL (18) bei 57 Patienten (34 Männer und 23 Frauen) mit der Diagnose "drohender Herzinfarkt" oder "schwere Angina pectoris" eine fibrinolytische Therapie mit Streptokinase und anschließend eine Weiterbehandlung mit Marcumar^{R} durch. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, wobei der jüngste Patient 37 Jahre, der älteste 83 Jahre alt war. Die Dauer der Antikoagulantien-Behandlung betrug etwa 3 1/2 Jahre. An Nebenwirkungen sind bei der Marcumar^{R}-Medikation aufgetreten:

Tabelle 29 nach BENDA und KÖSEL (18)

Nebenwirkung	Marcumar^{R} abgesetzt nach:
Nasenbluten	nicht abgesetzt
Hämoptyse	3 Monaten
Hämaturie	18 Monaten
Apoplexie	25 Monaten
Hämaturie	26 Monaten
Magenbeschwerden	29 Monaten
Magenbeschwerden	32 Monaten
Melaena	49 Monaten

KUBICEK und PRASCHL (97) beobachteten bei 316 Patienten (263 Männer und 53 Frauen) im Alter von 21 - 73 Jahren bei einer Langzeitbehandlung mit Marcumar[R] an einem vorwiegend kardiologischen Krankengut bei 97 Patienten Blutungen. Andere Nebenwirkungen der Antikoagulantien-Applikation, wie Haut- und Subkutisnekrosen und Haarausfall wurden nicht bemerkt. In der Tabelle 30 sind alle Blutungen vermerkt, auch Bagatellblutungen. 3 Patienten starben an tödlichen Blutungskomplikationen.

Tabelle 30 Blutungen unter Antikoagulantien-Langzeitbehandlung

Art der Blutung	Fälle	notwendige ärztliche Hilfe *)	letaler Ausgang
A. Blutungen im Zentralnervensystem:			
Hämorrhagische Hirninfarkte	2	2	2
B. Blutungen aus dem Respirationstrakt			
Epistaxis	10	1	-
Hämoptysen	7	2	-
C. Blutungen aus dem Digestionstrakt:			
Zahnfleischblutungen	8	-	-
Subglottische Blutungen	2	-	-
Hämatemesis	2	2	-
Melaena	8	8	-
Hämorrhoidalblutungen	2	1	-
D. Blutungen aus dem Harntrakt:			
Hämaturie	28	28	-
Hämatosperma	1	-	-
E. Retroperitoneale Blutungen	1	1	1
F. Blutungen der Haut usw.:			
Spontane Suffusionen	12	2	-
Hämatome nach Trauma	6	-	-
Hämarthros	2	2	-
Subkonjunktivalblutungen	3	-	-
G. Gynäkologische Blutungen:			
Metrorrhagien	3	2	-
Zusammen	97	51	3

*) Alle Fälle, die sich wegen der akuten Blutung in sofortige ärztliche Behandlung begeben mußten bzw. stationär aufgenommen wurden (97).

RIEDLER et al (164) antikoagulierten in der Zeit von 1964 - 1970 368 Patienten wegen peripherer Gefäßerkrankungen mit Sintrom^{R}. Es traten insgesamt bei 36 Patienten 48 Blutungszwischenfälle auf. (33 leichte und 15 schwere) 5 Patienten starben an Blutungskomplikationen, 4-mal durch Hirnblutung, einmal durch eine subphrenische Blutung.

Lokalisation, Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der 48 Blutungskomplikationen bei 36 Patienten mit Antikoagulantien-Dauermedikation:

Tabelle 31 nach RIEDLER et al (164)

Lokalisation	Häufigkeit + Geschlecht		Gesamtblutungsrate
	männl.	weiblich	
Hämaturie	10 (30,0 %)	3 (21,4 %)	27,0 %
Hämatome	5 (14,7 %)	1 (7,1 %)	12,5 %
Melaena	5 (14,7 %)	1 (7,1 %)	12,5 %
Epistaxis	5 (14,7 %)	3 (21,4 %)	16,6 %
Hirnblutung	3 (8,8 %)	2 (14,3)	10,4 %
Hämoptoe	1 (2,9 %)	1 (7,1 %)	4,1 %
Häm. Diath.	1 (2,9 %)	-	2,0 %
Hämarthrose	1 (2,9 %)	-	2,0 %
Konjunktivalblutung	1 (2,9 %)	-	2,0 %
Lippenblutung	1 (2,9 %)	-	2,0 %
Rasierblutung	1 (2,9 %)	-	2,0 %
Genitalblutung	-	2 (14,3 %)	4,1 %
Subphren. Blutung	-	1 (7,1 %)	2,0 %
an 13 Orten	34 (100 %)	14 (100 %)	100 %

SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) beobachteten 400 Patienten im Unfallkrankenhaus Linz, die nach einem Trauma und Operation Sintrom^{R} erhielten. Die Dauer der Antikoagulantien-Prophylaxe variierte zwischen 2 und 56 Wochen. Unter den angeführten Komplikationen durch die Antikoagulation war die Blutung mit 13,4 % am höchsten beteiligt. Tabelle 31 zeigt die Komplikationen im einzelnen.

Tabelle 31 nach SCHLAG und SCHADENBÖCK (176)

Komplikationen der prophylaktischen Antikoagulantien

		Zahl	%
1. Thrombose		2	0,5
2. Lungeninfarkt		9	2,4
3. Blutungen		50	13,4
a) Wunde	21		
b) Analfistel	1		
c) Hämaturie	9		
d) Melaena	6		
e) Epistaxis	3		
f) Haut	3		
g) Hämatemesis	5		
h) vaginal	1		
i) Hämatom des M. rectus	1		
4. Erbrechen		2	0,5
5. Diarrhoen		6	1,6
6. Schwindel		1	0,2
7. Kopfschmerz		1	0,2

3. Thrombocytenaggregationshemmer

3.1. Prinzip und Möglichkeiten

Nach GLUSA (59) haben die Erkenntnisse der letzten 15 - 20 Jahre über Morphologie, Biochemie und Funktion der Blutplättchen gezeigt, daß die Blutplättchen bei der Hämostase und Thrombogenese sowie bei Störungen der Mikrozirkulation eine wesentliche Rolle spielen. Blutplättchen, die aus Megakaryocyten des Knochenmarks hervorgehen, besitzen die Fähigkeit, aneinander zu aggregieren und gespeicherte biogene Amine, Adeninnukleotide und andere Substanzen freizusetzen. Die einzeln im Blut zirkulierenden Plättchen adhärieren nicht am normalen Endothel, wohl aber am subendothelialen Gewebe nach Endothelschädigung. Durch Kontakt mit Kollagenfasern machen die Plättchen morphologische und biochemische Veränderungen durch, die zur Aggregation und Freisetzungsreaktion führen. Somit erschien es aussichtsreich, die Thrombusbildung durch chemische Steuerung der hämostatischen Plättchenfunktion zu hemmen. Daraufhin wurden fast alle Pharmaka und eine Vielzahl organischer und anorganischer Verbindungen in den letzten Jahren auf ihre plättchenfunktionshemmende Wirkung geprüft (59).

Nur wenige Pharmaka konnten als Plättchenfunktionshemmstoffe therapeutische Bedeutung erlangen. Das seit 1899 verwendete Analgetikum - Antipyretikum - Antiphlogistikum Azetylsalicylsäure (ASS) hat aufgrund seiner plättchenhemmenden Wirkung in den letzten Jahren weltweites Interesse gefunden.

Zu den ersten Hinweisen einer antithombotischen Therapie durch Hemmung der Plättchenaggregation zählen nach LOEW (110) die Beobachtungen hämorrhagischer Diathesen in der Rheumatherapie nach Einnahme von ASS in hoher Dosierung (über 5g/Tag). Bei diesen Patienten war die Thrombinzeit deutlich verlängert.

BREDDIN (27) fand, daß unter Behandlung mit ASS oberflächliche Venenthrombosen rasch abheilten, besonders wenn eine konsequente Kompressionsbehandlung in Kombination mit der Gabe von 1 - 1,5 g ASS/Tag angewandt wurde.

Als 1967 die aggregationshemmende Wirkung der ASS bekannt wurde, schien es nach LOEW (110) naheliegend, ASS als Thrombosehemmer bei venösen und arteriellen Thrombosen zu verwenden. Dabei ging man davon aus, daß Aggregationshemmung mit Thrombosehemmung gleichzusetzen sei.

Außerdem waren viele Untersucher wie LOEW (110) und BREDDIN (26) der Meinung, daß sich die Aggregationshemmer als Alternative zu Antikoagulantien anbieten, da sie aus organisatorischen Gründen einfacher anzuwenden sind, keiner Überwachung des Gerinnungssystems bedürfen und weniger zu Blutungskomplikationen führen.

In den letzten Jahren wurden weltweit viele klinische Langzeitstudien durchgeführt und es laufen weiterhin noch klinische Untersuchungen, um die Wirksamkeit der ASS zu beurteilen, als: Antithrombotikum bei:

1. post-operativen Thrombosen
2. ischämischen Herzerkrankungen
3. anfallsweise cerebrale Ischämien (TIA)
4. Dialyse-Patienten mit a.v. Shunts
5. Herzklappenprothesen

Weitere Aggregationshemmer, denen bisher wichtige Bedeutung beigemessen wurde, sind nach OELZ (142) z. Z. Dipyridamol in Kombination mit ASS (Asantin^{R}), das über eine Vermehrung des thrombocytären zyklischen Adenosinmonophosphat (AMP) die Thrombocyten unempfindlicher für die Wirkung aggregationsfördernder Substanzen zu machen scheint und Sulfinpyrazon (Anturan 200 ^{R}), das möglicherweise mit der Adhäsion der Thrombocyten an subendothelialen Strukturen und arteriosklerotischen Plaques interferiert.

3.2. Pharmakologie

3.2.1. Pharmakokinetik

Resorption

Acetylsalicylsäure (ASS) wird nach oraler Gabe praktisch vollständig im Magen und im oberen Dünndarm resorbiert (221). 2 Stunden nach Applikation ist etwa die Hälfte einer oral verabreichten Salicylatdosis resorbiert. Zu diesem Zeitpunkt ist die maximale Konzentration im Blut erreicht. (55)

Colfarit^{R} wird langsamer als Aspirin^{R} resorbiert, denn durch die Mikroverkapselung der ASS zerfällt im Magen nur ein geringerer Teil, so daß die empfindliche Magenschleimhaut geschont wird. Die langsamere Resorption zeigt sich auch in der unterschiedlichen Geschwindigkeit des Blutspiegelanstiegs (152).

ASS wird auch rektal gut resorbiert. PÜTTER (152) ermittelte, daß etwa 75 % der rektal gegebenen ASS resorbiert wurden. Der Vorteil der rektalen Gabe gegenüber der oralen liegt in der besseren Ausnutzung der ASS. Denn bei oraler Gabe passiert die gesamte ASS vor Erreichen des allgemeinen Kreislaufs die Leber und wird dort zu einem gewissen Anteil vorweg hydrolysiert. (152) Die rektal gegebene ASS gelangt direkt in den allgemeinen Kreislauf.

Verteilung

Die Verteilung erfolgt nach FORTH et al (55) über den gesamten Extrazellularraum, also auf alle Gewebe und Flüssigkeitsräume (synoviale, spinale und peritoneale Flüssigkeitsräume). Durch Gewebsbarrieren (Bluthirnschranke, Plazentaschranke), in Gelenke und in die Milchdrüse permeiert die Substanz leicht, so daß ASS die Plazentaschranke passiert und auch in der Muttermilch erscheint (169).
Eine Applikation von ASS vor der Geburt zeigt, daß auch beim Neugeborenen die Plättchenaggregation gehemmt ist. Beim Neugeborenen können sogar höhere Blutspiegel als bei der Mutter auftreten (169). ASS erscheint im Speichel aber nicht im Magensaft (55).

Metabolismus

Die ASS wird bereits bei Passage der Mukosa des Gastrointestinaltraktes metabolisiert. Durch Esterasen des Blutes in Leber, Plasma und Erythrocyten wird die ASS abgespalten, so daß schließlich nach 1 Stunde nur noch 20 - 30 % in acetylierter Form vorliegen. (55)

Für den ASS-Abbau bestehen 2 Möglichkeiten. Der erste Weg von quantitativ wichtiger Bedeutung ist die enzymatische Hydrolyse, die zum irreversiblen Verlust an ASS und zur Ausbildung von Salicylsäure und Essigsäure führt. (4) Die in vivo Hydrolyse erfolgt nur zu 20 % durch das Blut, die restlichen 80 % sollen durch Leber und Niere hydrolysiert werden (152).

Der zweite Weg, für die Aggregationshemmung von entscheidender Bedeutung, führt ebenfalls zur Bildung freier Salicylsäure. Im Gegensatz zur Hydrolyse wird die Essigsäure nicht freigesetzt, sondern zur Acetylierung gewisser Faktoren, die bei der Thrombocytenaggregation mitwirken, benutzt (152).

Beim weiteren Stoffwechsel wird die aus ASS entstandene Salicylsäure:

1. zu einer Dihydroxybenzoesäure oxidiert,
   Gentisinsäure ca. 1 % (untergeordnete Rolle beim Menschen)
2. an Glykuron gebunden bis zu 20 %
3. an Glyzin gebunden bis zu 70 %

Die dritte Umsetzung ist quantitativ wichtig und die entstandene Verbindung wird Salicylursäure genannt. Sie ist das wichtigste Stoffwechselprodukt der Salicylsäure und kann durch Bindung an Glykuronsäure oder Schwefelsäure weiter umgesetzt werden (152).

Ausscheidung

Die Ausscheidung der ASS erfolgt fast vollständig mit dem Urin über die Nieren. Bis 20 % (dosisabhängig) einer Dosis erscheinen unverändert im Urin. Den Hauptanteil macht unter den Harnsalicylaten die Salicylursäure aus (23).

Die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist vom pH-Wert abhängig. Bei alkalischem Urin werden bis 85 % in freier, der Rest in gekoppelter Form ausgeschieden. Bei saurem Harn geht die Elimination langsamer vor sich, da die freie Salicylsäure tubulär rückresorbiert wird. Es erscheinen darum nur 10 % und weniger freies Salicylat, während die Kopplungsprodukte (Glukuronid, Sulfat, Salicylursäure) des Salicylates in der Leber zu Gentisinsäure oxidiert und in gekoppelter Form mit dem Urin ausgeschieden wird (23).

Die Elimination verläuft langsam:
4 Stunden nach oraler Gabe sind 15 - 20 % der gegebenen Menge ausgeschieden .

Eine Verzögerung der Elimination kann durch Bindung von Pharmaka an Plasmaeiweiße bedingt sein.(24) Da die Resorptionsgeschwindigkeit größer ist als die Eliminationsgeschwindigkeit, kann es zu einer Kumulation kommen (55).

Halbwertzeit

Die Halbwertzeit von ASS beträgt in vivo 15 - 29 Min. (59). Bei geringen Dosen (0,5 - 1,5 g ASS/Tag) liegt die Halbwertzeit zwischen 2,5 - 4 Stunden (27). Die Geschwindigkeit des Blutspiegelabfalls ist von der Dosis abhängig, weil der pro Zeiteinheit eliminierte prozentuale Anteil bei höheren Dosen abnimmt. Ursache hierfür ist, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Glycin-Konjugationsreaktion nicht linear mit der Substratkonzentration ansteigt, sondern Sättigungscharakteristik aufweist (221). Die Halbwertzeit steigt bei höheren Dosen an und liegt im antiphlogistischen Dosierungsbereich (ca 6 g/Tag) bei 20 - 30 Stunden. Die Halbwertzeit ist beim Neugeborenen verlängert (169).

3.2.2. Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure hemmt nach BADER (9) durch eine irreversible Acetylierung die Cyclooxygenase, die zur Bildung von Thromboxan A_2 und Prostacyclin notwendig ist. Da die kernlosen Thrombocyten nicht fähig sind, Cyclooxygenase zu synthetisieren, die kernhaltigen Endothelzellen diese Fähigkeit aber besitzen, wird die Thromboxansynthese für die gesamte Lebensdauer des Thrombocyten unterbunden, wogegen die Prostacyclinsynthese in der Endothelzelle bald wieder funktioniert.

Thromboxan A_2 stimuliert die Abgabe von Serotonin und ADP durch die Thrombocyten, wodurch die Thrombocytenaggregation eingeleitet wird (9).
Prostacyclin dagegen stimuliert die Adenylcyclase in den Thrombocyten. Das dadurch vermehrt gebildete AMP hemmt die Thromboxan-A_2-Synthese in den Thrombocyten und verhindert so deren Aggregation (9).

Der Wirkungseintritt, d.h. die Aggregationshemmung erfolgt bei oraler Applikation schon nach 30 - 50 Minuten, nach i.v. Gabe bereits nach 2 - 5 Minuten (59). Der Hemmeffekt der Acetylsalicylsäure ist unbegrenzt reproduzierbar. Er ist irreversibel, temperatur- und zeitabhängig (59).

BREDDIN (27) beobachtete, daß die Acetylsalicylsäure-Behandlung im eigentlichen Sinn nicht steuerbar ist. Eine Erhöhung der Acetylsalicylsäure-Dosis bringt keinen stärkeren Effekt. Auch bei Acetylsalicylsäure-Versagen kann mit höherer Dosis keine Aggregationshemmung erzielt werden. Bei der Hälfte der behandelten Patienten wird die Aggregation nur unvollständig gehemmt (27).

LINKE (104) stellt fest, daß aufgrund klinischer und pharmakologischer Untersuchungen keine Wirkungsunterschiede zwischen unverkapselter Acetylsalicylsäure (Aspirin^R) und mikroverkapselter Acetylsalicylsäure (Colfarit^R) besteht, da ja die Wirksamkeit nicht durch die Freisetzungs- und Resorptionsgeschwindigkeit sowie die Höhe des Blutspiegels an Acetylsalicylsäure bestimmt wird, sondern von der Persistenz der zur Aggregationshemmung führenden Acetylierungen der Plasmaproteinfaktoren bzw. Proteine der Thrombocytenmembran, die bei beiden Applikationen gleich groß ist.

Bei Colfarit^R-Einnahme bleibt die Fähigkeit des plasmatischen Gerinnungssystems zur Fibrinbildung erhalten. Daher tritt beim Patienten kaum eine Blutungsgefahr auf. Colfarit^R kann beim Patienten in jedem Alter und bei Hypertonikern eingesetzt werden. Die Prothrombinzeit wird in normalen Dosierungen nicht beeinflußt. Laufende Laborkontrollen sind nicht notwendig. Beim normalen Gerinnungssystem kann die Blutungszeit um 1 - 2 Minuten verlängert werden (31).

Da keine Blutungsgefahr besteht, ist in der Regel kein Antidod erforderlich, evtl. kann aber Cohnsche Fraktion gegeben werden (32).

3.2.3. Interferenzen

Acetylsalicylsäure erniedrigt den Blutzucker und verstärkt somit die Wirkung der Sulfonylharnstoffe. Wegen ihrer antithrombotischen Wirkung erhöht Acetylsalicylsäure die Wirkung von Dicumarol und dessen Analoga. Sie schwächt die Wirkung von Aldactone, Diuretika und Uricosurika ab. Infolge Verdrängung aus der Blutplasmabindung erhöht Acetylsalicylsäure die Wirkung von Barbituraten, Phenytoin und Methotrexat (23).

Weitere Interferenzen der ASS mit anderen Arzneistoffen zeigt AMMON (4) in Tabelle 32.

Tabelle: 32

Wechselwirkungen von Analgetika mit antipyretischer / antiphlogistischer Wirkungskomponente (A) mit anderen Arzneistoffen (B).

Arzneistoff A	Arzneistoff B	Änderung der Wirkung von A durch B	Geänderte Wirkung	Änderung der Wirkung von B durch A
Acetylsalicylsäure-Derivate	Antirheumatika			
	Naproxen		Analgetischer Effekt/ Verminderung der Blutspiegel	↑/↓
	Phenylbutazon	↑	Magenreizung	
	Zentralwirksame Substanzen			
	Barbiturate		Sedativ-hypnotischer Effekt	↑
	Phenobarbital	↓	Analgetische Wirkung	
	Mephenesin	↓	Verkürzung der biologischen Halbwertszeit, Wirkungsverlust	
	Alkohol		Gastrointestinale Blutungen	
	Urikosurika			
	Probenecid		Urikosurische Wirkung	↓
	Sulfinpyrazon			
	Antikoagulantien			
	Acenocumarol	↑	Hyp othrombinämischer Effekt, Blutungsgefahr	↑
	Warfarin			
	Heparin	↑		
	Diuretika			
	Spironolacton		Diuretische Wirkung	↓
	Canrenoat			
	Orale Antidiabetika			
	Chlorpropamid	↑	Hypoglykämie	↑
	Tolbutamid		Hypoglykämie	↑
	Antazida	↓	Analgetische Wirkung	
	Azida	↑	Analgetische Wirkung	
	Corticosteroide	↑	Additiver ulzerogener Effekt	↑
		↓	Analgetische Wirkung, Plasmaspiegel	
	Methotrexat		Erhöhung der freien Wirkungskonzentration	↑

3.3. Indikationen zur Acetylsalicylsäure

In den letzten Jahren wurde durch viele Untersuchungen der prophylaktische Wert von Acetylsalicylsäure als Antithrombotikum bei den verschiedenen Indikationen geprüft.

Nach MARSHALL (121) wird der Einsatz von Thrombocytenaggregationshemmern zur Verhinderung von Entstehung und Fortentwicklung arterieller Thrombosen damit begründet, daß bei der arteriellen Thrombose die Thrombocytenadhäsion und -aggregation im Vordergrund stehen. Bei Berücksichtigung der Literatur ergibt sich eine Indikation der Acetylsalicylsäure bei folgenden Erkrankungen:

1. periphere Angiopathien
2. transiente ischämische Attacken
3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Periphere Angiopathien

HESS (79) empfiehlt den Einsatz der Acetylsalicylsäure bei:

1. Unkomplizierte arterielle Verschlußkrankheit
2. Vor und nach Katheterdilatation
3. Nach erfolgreicher thrombolytischer Therapie
4. Nach gefäßrekonstruktiven Eingriffen

Dagegen sind bei arterieller Verschlußkrankheit und gleichzeitiger absoluter Arrhythmie oder anderen Embliequellen nach HESS (79) Antikoagulantien indiziert.

MAHLER et al (117) nennen folgende z. Z. geltende Indikationen zur Acetylsalicylsäure bei Gefäßerkrankungen:

1. Isolierte Stenosen im Beckenbereich und Stenosen oder kurze Verschlüsse von weniger als 5 cm im Oberschenkelbereich.
2. In schweren Stadien einer arteriellen Verschlußerkrankung auch längere Verschlüsse bis 10 cm oder Läsionen weiter distal in Poplitea- und Unterschenkelgefäßen, wenn eine rekonstruktive Operation keinen größeren Erfolg verspricht.

3. Der Einsatz bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko und Entwicklung von Ruheschmerzen, Nekrose und Gangrän (Stadium III und IV).

In der Praxis sind Thrombocytenaggregationshemmer nach Heidrich (71) indiziert, wenn:

1. eine periphere arterielle Verschlußkrankheit Progressionstendenzen zeigt
2. eine transluminale Dilatation nach Dotter oder
3. Endarteriektomien vorgenommen wurden.

Ob Aggregationshemmer bei peripheren Angiopathien wirksam sind, bleibt trotz der durchgeführten Studien und Ergebnisse fraglich. Zur Primärprophylaxe eignen sich die Aggregationshemmer jedenfalls nicht, da fortschreitende Gefäßveränderungen nicht aufgehalten werden können (30).

Im venösen Bereich konnte bisher keine sichere prophylaktische Wirkung der Aggregationshemmer nachgewiesen werden (212). Als Prophylaktika venöser Thrombosen und embolischer Komplikationen scheinen die Aggregationshemmer somit wenig geeignet. Die lediglich oberflächliche Thrombophlebitis, die auf entzündlicher Basis entsteht, spricht gut auf Acetylsalicylsäure an (212).

Die Studien von WEBER et al (219), SALZMANN et al (170,) LOEW (109), ZEITLER (229), EHRESMANN et al (47) und BOLLINGER und FRITZSCHY (25) mit Acetylsalicylsäure zeigen eine signifikante Reduzierung postoperativer thromboembolischer Komplikationen gegenüber Placebo. Dagegen fanden PFENNINGER und GRUBER (148) beim Vergleich von 7 prospektiven und randomisierten Studien, in denen das Auftreten von postoperativen Venenthrombosen bzw. Lungenembolien mit objektiven Methoden wie 125 Jod-Fibrinogentest, Phlebographie oder Autopsie untersucht wurden, daß bei 6 Studien keine signifikante Reduktion der tiefen Venenthrombosen bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Prophylaxe eintrat und daß es somit heute nicht vertretbar sei, eine Thromboembolieprophylaxe nur allein mit Acetylsalicylsäure durchzuführen.

Auch SCHÖNDORF et al (180) kamen bei ihrer Studie zu der Aussage, daß aggregationshemmende Substanzen wie Acetylsalicylsäure bei Hüftgelenksoperationen keinen wirksamen Schutz vor Thromboembolien gewähren.

Transiente ischämische Attacken

1973 berichtete DYKEN (46) erstmals über die protektive Wirkung von Acetylsalicylsäure zur Verhinderung von TIA´ s (transitorisch-ischämische Attacken). In der Folgestudie, bei der verschiedene Behandlungsmaßnahmen miteinander verglichen wurden, zeigte sich, daß unter Acetylsalicylsäure 3 % weniger Todesfälle als unter Antikoagulantien und Placebos auftraten. Studien mit ähnlichen positiven Ergebnissen liegen inzwischen von FIELDS (52), BARNETT (14) und REUTHER und DORNDORF (162) vor.

BARNETT (14) kommt in seiner Studie zur Verhütung zerebraler Ischämien bei 585 Patienten zu dem Ergebnis, daß Acetylsalicylsäure signifikant nur bei Männern transiente ischämische Attacken und partielle progrediente apoplektische Insulte verhindert. Er konnte bei Frauen weder für Acetylsalicylsäure noch für Sulfinpyrazon einen Effekt nachweisen.

FIELDS (52) wies in seiner Studie eine signifikante Reduzierung und das Ausbleiben erneuter transitorisch-ischämischer Attacken bei Patienten mit veränderter Art. carotis nach. Bei Patienten mit normaler Art. carotis war Acetylsalicylsäure unwirksam. Eine eindeutige Senkung der Mortalität und des Hirninfarktes ergab sich aus der Studie nicht.

In der Studie von REUTHER und DORNDORF (162) traten unter Acetylsalicylsäure ebenfalls signifikant weniger TIAs auf als unter Placebo aber nur wenn die Attacken von der Art. carotis ausgingen. Bei Störungen im Vertebralis-Basilarisgebiet wurden TIAs unter Acetylsalicylsäure und Placebo annähernd gleich häufig beobachtet.

Nach SOYKA (193) sind Thrombocytenaggregationshemmer bei folgenden zerebrovaskulären Angiopathien indiziert:

1. zur Langzeittherapie transitorisch ischämischer Attacken bei Veränderung der Art. carotis
2. zur Nachbehandlung ischämischer Hirninfarkte, speziell bei nachgewiesenen polytopen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Prophylaxe neuer Gefäßkomplikationen)
3. bei frischen Hirninfarkten zur Prophylaxe peripherer Venenthrombosen und Lungenembolien

Kardiovaskuläre Angiopathien

Die erste Mitteilung über den protektiven Effekt von Acetylsalicylsäure zur Infarktprophylaxe stammt von CRAVEN (41) aus dem Jahre 1953, der bei plötzlichem Herztod in Arterien und Venen eine gesteigerte Zahl von Plättchenthromben nachwies und daraus folgerte, daß der plötzliche Herztod mit gesteigerter Plättchenaggregationstendenz beginnen könnte.

Erst 1974 berichtete die "Boston collaborative drug surveillance group" (BCDSP) (15) über eine negative Beziehung zwischen regelmäßiger Acetylsalicylsäure-Einnahme und nicht tödlichen Herzinfarkten bei 776 Spitalpatienten mit akutem Myocardinfarkt und 13.898 Spitalpatienten mit anderen Krankheiten. Man war der Meinung, daß regelmäßige Acetylsalicylsäure-Einnahme vor Herzinfarkt schützen könne (15).

Seitdem wurden mehrere groß angelegte prospektive klinische Untersuchungen durchgeführt,die im Doppelblindversuch Placebos gegen verschiedene Aggregationshemmer testeten. Die bedeutendsten Studien und ihre Ergebnisse zeigt Tabelle 33.

Tabelle 33:

Änderung von Gesamtmortalität und koronarer Inzidenz unter Langzeitbehandlung mit Thrombocyten-Funktionshemmern

Zusammenstellung aus 6 kontrollierten Studien

Autoren	Patienten-zahl	Substanz-vergleich	Änderung der Gesamtmortalität %	Änderung der koronaren Mortalität %	Änderung der koronaren Mortalität und nicht tödlichem Reinfarkt %	Änderung der nicht tödlichen Reinfarkte %
ELWOOD 1974 (49)	1239	ASS Pla.	-24,0			
CDPA 1976 (35)	1529	ASS Pla	-30,0	-27,0	-21,0	-12,0
ELWOOD 1979 (48)	1682	ASS. Pla	-17,3	-22,0	-28,0	-34,0
AMIS 1980 (3)	4524	ASS Pla	+11,0		- 5,0	-22,0
BREDDIN und Mitarbeiter 1980 (29)	946	ASS Pla Phenproc. Pla.	-17,3	-42,3	-36,0	-30,0
PARIS 1980 (147)	2026	ASS Pla	-18,0	-21,0	-24,0	-30,0
		ASS/ DIP.Pla	-16,0	-24,0	-25,0	-20,0

Während LOEW (111), BREDDIN (29) und WALTER und WEBER (218) in der Prophylaxe des Herzinfarktes Acetylsalicylsäure den Vorzug geben, kommt OSTENDORF (146) bei Analyse der Studien zu dem Ergebnis, daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlung gegeben werden kann, Plättchenaggregationshemmer zur primären Infarktprophylaxe einzusetzen.

Spezielle Indikationen zur Acetylsalicylsäure

WOITINAS (226) nennt folgende spezielle Indikationen der Acetylsalicylsäure:

1. künstliche Herzklappen und Gefäßprothesen
2. arterio-venöse Shunt Implantationen
3. thrombotische Mikroangiopathie (Moschkowitz-Syndrom)

Nach BOLLINGER (24) ist die günstige Wirkung von Acetylsalicylsäure bei folgenden seltenen Krankheiten gesichert:

1. essentielle Thrombocytose
2. Homocystinämie
3. thrombotisch thrombocytopenische Purpura

DALE et al (42) zeigten in einer Doppelblindstudie bei 148 Patienten, daß Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe zerebraler Embolien bei künstlichen Aortenklappen und Arrhythmie nicht ausreichend ist. Es bietet sich hier die Kombination von Acetylsalicylsäure mit Antikoagulantien an.

LINKE (104) ist der Meinung, daß die besonders gute Wirkung von Acetylsalicylsäure im Rahmen der Langzeittherapie der:

1. Endangiitis obliterans
2. Periarteriitis nodosa sowie der
3. Phlebitis alterans

offensichtlich auf ihren gleichzeitigen antiphlogistisch-analgetischen Effekt zurückzuführen ist.

ANDRASSY et al (5) konnten in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie von 92 Patienten nachweisen, daß sich durch prophylaktische Gabe von Acetylsalicylsäure der thrombotische Fistelverschluß bei Cimino-Fistelthrombosen in der ersten post operativen Phase auf 4 % senken ließ (Placebo 23 %).

BREDDIN (26) meint, daß sich aus den bisher vorliegenden Studien folgender Indikationsbereich von Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe ergibt:

1. Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Antikoagulantien bestehen, etwa weil sie zu alt sind, oder weil eine Hypertonie besteht.
2. Patienten, bei denen aus äußeren Gründen eine Antikoagulantien-Behandlung nicht in Frage kommt.
3. Thrombosegefährdete Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen
4. Patienten, die angiographiert oder einer Phlebographie unterzogen werden.
5. Prophylaxe von Shuntverschlüssen bei Dialysepatienten
6. Patienten, bei denen eine Splenektomie vorgenommen wurde, können erfolgreich mit Acetylsalicylsäure vorbeugend behandelt werden.

LOEW (111) meint, daß Acetylsalicylsäure mit seiner aggregationshemmenden Wirkung einen antithrombotischen Effekt besitzt und sich damit als Alternative zur Thrombose-Prophylaxe dann anbietet, wenn Antikoagulantien kontraindiziert sind oder wenn keine optimale Antikoagulation möglich ist.

3.3.1. Dosierung

Acetylsalicylsäure wirkt im unteren Dosierungsbereich (0,4 - 1,5 g/Tag) antineuralgisch, antithrombotisch und schwach antipyretisch, in höheren Dosen (2,0 - 6.0 g/Tag) antiphlogistisch. Bei Dosen über 15 g/Tag kann es zu toxischen Erscheinungen kommen. Die tödliche Dosis beträgt 20 - 30 g/Tag Acetylsalicylsäure (23).

Die optimale Dosierung der Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe ist zur Zeit umstritten. BOLLINGER (24) stellt in den großen prospektiven Studien mit positivem Resultat fest, daß 1,0 - 1,5 g/die Acetylsalicylsäure zur Anwendung gelangten und rät, wie auch STRAUB (199) täglich 2 x 0,5 g/die Acetylsalicylsäure zu geben.

MAJERUS (118) et al konnten in ihrer Studie zeigen, daß eine einmalige Dosis von 200 mg ASS pro Tag genügt, um die thrombocytäre Prostaglandinsynthese vollständig zu hemmen.

OELZ (142) konnte aufgrund experimenteller Befunde feststellen, daß die Blutungszeit bei Gabe niedriger Dosen Acetylsalicylsäure (300 mg) um 3 - 4 Minuten verlängert, bei hohen Dosen (3 - 4 g/24 Stunden) paradoxerweise nur um 1 - 2 Minuten verlängert sei. Auch er befürwortet Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe in der Dosierung von 200 - 300 mg/24 Std. zu verwenden, zumal dadurch gastrointestinale Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden.

Auch WOITINAS (226) ist der Meinung, daß die resultierende Acetylsalicylsäurewirkung dosisabhängig ist und niedrige Dosen (unter 200 mg) eher in der Lage sind, einen spezifischen aggregationshemmenden Effekt zu entfalten, da die Prostacyclinsynthese sich im Gefäßendothel wieder erholen kann, während die Thromboxan-A_2-Bildung in den Thrombocyten irreversibel gehemmt bleibt.

3.4. Kontraindikationen zur Therapie mit ASS

Zu den Kontraindikationen der Acetylsalicylsäure zählen nach SALLER et al (169) und WELLHÖHNER (221):

1. hämorrhagische Diathesen
2. Ulcus duodeni und ventriculi
3. Karzinome im Magen-Darm-Trakt
4. positive Anamnese von Magenerkrankungen (Chronische Gastritis)
5. Salicylatüberempfindlichkeit
6. letzte 4 Wochen vor der Schwangerschaft, da Acetylsalicylsäure die Placentaschranke passiert
7. Eisenmangelanämie
8. Leberschäden
9. Nierenschäden
10. Innenohrschäden
11. Capillarfragilität
12. Thrombocytopenie
13. Traumen und Operationen des ZNS, der Augen, der Nieren, der Prostata
14. Asthma bronchiale
15. Kombination mit Cumarinen (bei ambulanten Patienten)
16. Aortenaneurysma

AMMON (4) zählt folgende Kontraindikationen zur Acetylsalicylsäure auf:

1. Vorliegen einer entsprechenden Arzneimittelallergie
2. Zurückhaltung bei bestehender Blutungsneigung
3. Magen-Darmgeschwüre
4. bei Asthmatikern ist an die Möglichkeit der Anfallsauslösung zu denken, denn 4 - 20 % der Asthmatiker reagieren bei Acetylsalicylsäure-Einnahme mit einem Bronchospasmus
5. letzten Wochen in der Schwangerschaft
6. Niereninsuffizienz

Nach AMMON (4) sollte eine Anwendung von Acetylsalicylsäure am Ende einer Schwangerschaft aus mehreren Gründen nicht erfolgen:

1. Der Blutverlust ist unter der Geburt erhöht
2. Die Geburt ist verzögert und dauert länger. (42 % einer Versuchsgruppe, die Acetylsalicylsäure einnahm, hatte eine Schwangerschaftsdauer von mehr als 42 Wochen, dagegen nur 3 % einer Kontrollgruppe) Der Zusammenhang besteht in einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese: Die Verminderung der Prostaglandine des E- und F-Typs führt zu einer Uterusrelaxation.Versuchsweise wurde Natriumsalicylat in hohen Dosen (> 5 g/die) zur Tokolyse eingesetzt.
3. Die Zahl der Totgeburten und die perinatale Sterblichkeit sind bei hoher Acytylsalicylsäure-Einnahme möglicherweise erhöht.
4. Das Geburtsgewicht der Kinder kann erniedrigt sein
5. Prinzipiell besteht bei Acetylsalicylsäure die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli.

3.5. Nebenwirkungen

3.5.1. Nebenwirkungen nach Angaben der Literatur

AMMON (4) und MATHIES (125) zählen sämtliche Nebenwirkungen auf, die unter Acetylsalicylsäure aufgetreten sind:

Zentrales Nervensystem

1. Benommenheit, Schwindel
2. Nausea, Erbrechen
3. psychische Veränderungen
4. Ototoxizität

Herz, Kreislauf

1. Purpura Schönlein-Henoch

Niere

1. Analgetika Niere
2. Hämaturie
3. Natriumretention
4. Oligurie
5. Ödeme

Respirationstrakt

1. Asthmaanfälle
2. Larynx-Ödem
3. Steigerung der Atmung

Gastrointestinaltrakt

1. Okkulte Blutung
2. Magenreizung, erosive Gastritis
3. Peptische Ulzera
4. Dyspepsie
5. Mundulzera
6. Obstipation

Leber

1. Hepatozellulärer Ikterus

Haut

1. Allergische Hautausschläge, Urtikaria, Erythema nodosum
2. Exanthem
3. Hämorrhagische Vaskulitis
4. Thrombocytopenische Purpura

Schwangerschaft

1. Passage der Placenta
2. Erhöhte Komplikationsrate im Schwangerschaftsverlauf durch Abortgefahr
3. Übergang in die Muttermilch
4. Kernikterus beim Neugeborenen

Blut

1. Anämie infolge Blutverlust
2. Methämoglobinbildung
3. Hypoprothrombinämie
4. Thrombocytopenie

Sonstige Nebenwirkungen

1. Schwitzen
2. Verzögerte Wundheilung
3. Angioneurotisches Ödem

Die typischen Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure sind nach MATHIES (126) weitgehend dosisabhängig. Das Ohrensausen kann bei einem Salicylsäurespiegel von 20 mg % auftreten und gilt als erstes toxisches Symptom. Einige Nebenwirkungen sind jedoch dosisunabhängig und können schon bei niedrigen Dosen im therapeutischen Bereich auftreten.

MATHIES (125) stellt folgende Tabelle der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Salicylatblutspiegel auf:

Tabelle 34:

mg %		
	90	Nierenversagen
	80	Herz-Kreislaufkollaps, Anämie Hypoprothrombinämie
	70	Fieber, Koma
	60	Metabolische Azidose
	50	Respiratorische Alkalose (Tetanie)
	40	Zentrale Hyperventilation
	30	Psychose, Übelkeit, Erbrechen, Taubheit Kopfschmerz, Schwindel
	20	Ohrensausen, Magenulzera
	10	Magenblutung
		Magenunverträglichkeit, Allergie (selten)
	0	

Milde Intoxikationen 200 - 400 µg/ml sind nach SALLER et al (169) gekennzeichnet durch Salicylismus: Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Ohrenklingen, Hörminderung, Vertigo, Hyperventilation, Kopfweh, Fieber, Hautrötung, Schwitzen, Durst, Tachykardie, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Zunahme der Plasma-Prothrombinzeit, verlängerte Blutungszeit, reversible Erhöhung von SGOT, SGPT, Serumamylase.

Stärkere Intoxikationen (> 400 µg/ml) sind nach SALLER et al (169): Respiratorische Alkalose, Metabolische Azidose, Nierenschädigung, Hyponatriämie, Hypokaliämie, akute Pankreatitis, Leberschäden, ZNS-Stimulation, Delirium, Koma, Oligurie, Tod.

Komplikationen seitens des Magen-Darm-Traktes unter Behandlung mit Aggregationshemmern sind relativ häufig. Nach SALLER et al (169) treten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magendruck, Magenbeschwerden bei 10 - 30 % der Patienten auf, die Acetylsalicylsäure einnehmen. Bei 10 % der Patienten bestehen stärkere Magenbeschwerden, die nicht selten zum Absetzen der Behandlung zwingen. Acetylsalicylsäure kann auch Ulzera um den Mund verursachen.

REUTER (161) berichtet, daß bei 5 % aller Patienten unter Acetylsalicylsäure Irritationen des Gastrointestinaltraktes auftreten. Zu einer hämorrhagischen Gastritis oder gar zu einem blutenden Ulcus unter Acetylsalicylsäure kam es in den bisherigen Studien sehr selten.

AMMON (4) meint, daß 40 - 70 % der regelmäßig Acetylsalicylsäure einnehmenden Patienten täglich mehr als 2 ml Blut verlieren, etwa 10 % mehr als 10 ml und es gibt sogar Patienten, bei denen es bis zu 500 ml/die waren. Die okkulten Blutungen verlaufen schmerzlos. Es entstehen herdförmige Nekrosen des Oberflächenepithels, die ungeschützt einem Angriff durch den sauren enzymreichen Magensaft ausgesetzt sind. Das Blut stammt aus den Magenepithel-Erosionen. Nach REUTER (161) wird der Blutverlust bei der Menstruation durch Acetylsalicylsäure nicht beeinflußt.

Nach REUTER (161) kann Actylsalicylsäure eine durch Hautrötung, Rhinitis und/oder anaphylaktische Reaktion charakteristische Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen. Die Gesamthäufigkeit ist nach REUTER (161) mit 0,2 - 0,9 % gering, kann jedoch bei Patienten mit einer Allergie in der Anamnese 3 - 4 % betragen. Bekannt sind auch ekzematöse Arzneiexantheme nach Salicylderivaten.

Nach LÜDERS (114) sieht man darüberhinaus nicht selten makulopapulöse Exantheme, zum Teil mit vaskulärer Note, in geringerem Maße toxische Exantheme, Urtikaria sowie thrombocytopenische Purpura. Auch Arzneiexantheme unter dem Bilde des Erythema exsudatum multiforme mit kokardenförmigen münzgroßen Exanthemen, bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten und gelegentlich mit bullöser Note, kommen in einzelnen Fällen nach der Anwendung von Salicylaten vor.

WÜTHRICH (228) erwähnt, daß Unverträglichkeitserscheinungen gegen Acetylsalicylsäure in Form von Quincke-Ödem und Urtikariaschüben, schweren, sogar tödlichen Asthmaanfällen sowie Purpura seit den Erstbeschreibungen Anfang unseres Jahrhunderts ein gut bekanntes und häufiges Phänomen sind. Tritt die Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit bei Asthmatikern mit Nasenpolypose und chronischer Rhinopathie auf, so liegt das klassische Bild der sogenannten "Aspirin Trias" vor (228).

Der Pathomechanismus, der durch Acetylsalicylsäure ausgelösten Urtikaria-, Quincke-Ödem-, Asthma-, Rhinitis-, sowie Purpura Schübe ist noch nicht vollständig geklärt. Es steht aber fest, daß es sich dabei in den allermeisten Fällen nicht um eine echte allergische Reaktion handelt, da der Antikörpernachweis selten gelingt. Diskutiert werden eine Histaminliberation mit Beteiligung von H_1 und H_2 Rezeptoren, eine Komplementaktivierung mit Freisetzung von Anaphylatoxin, ein Defekt der Plasma-Proteinasen-Inhibitoren und vor allem eine Störung in der Prostaglandinsynthese bei dazu prädisponierten Patienten, möglicherweise als Folge einer Virusinfektion (228).

MUTSCHLER (137) meint, daß die nach Actylsalicylsäure beobachteten allergischen Reaktionen vorwiegend auf Verunreinigungen, insbesondere mit dem stark allergenen Acetylsalicylsäureanhydrid zurückzuführen sind und durch Präparate mit reiner Acetylsalicylsäure größtenteils vermieden werden können.

Nach STRAUB (199) kann Acetylsalicylsäure Bronchialasthma verursachen oder unterhalten, wobei nicht alle Patienten eine Eosinophilie haben. In den USA fand man eine Acetylsalicylsäureintoleranz bei 2 - 4 % der Asthmatiker. 20 - 30 % der Patienten mit Acetylsalicylsäure-Asthma hatten außerdem Nasenpolypen. In Liverpool zeigten 3 von 100 Patienten, die zur Polypenoperation kamen, eine Acetylsalicylsäure-Empfindlichkeit. Die Asthma-Patienten zeigten 15 - 60 Min. nach nur 30-100 mg ASS einen Flush, Nausea, Erbrechen, Bauchkoliken und eine Rhinorrhoe. Bei Acetylsalicylsäure-Asthma ist der Asthmaanfall manchmal begleitet von Synkopen und Bauchkrämpfen.

AMMON (4) berichtet, daß Acetylsalicylsäure in etwa 0,2 % bei Patienten mit Prädisposition in 2-16 % zu einem Aspirin-Asthma führt. Dosen von 30 mg sind bereits ausreichend. Häufig treten gleichzeitig mit dem Asthma auch eine Rhinorrhoe, Verstopfung der Nase und Nasenpolypen auf. Acetylsalicylsäure kann auch ein Larynxödem verursachen, daß aufgrund einer Atmungsbeeinträchtigung zu ängstlicher Unruhe und evtl. zu Erstickungen führen kann.

MÜLLER-PLETTENBERG (136) betont, daß das Asthma keine spezifische Acetylsalicylsäure-Nebenwirkung ist, sondern daß auch Anilin-, Indol-, Phenylessigsäure- und Phenylproprionsäurederivate bei disponierten Patienten zum Bronchospasmus führen, so daß man von einem "Analgetika-Asthma-Syndrom" sprechen kann. Der Anteil der Asthmatiker, die eine Unverträglichkeit gegen analgetisch wirksame Pharmaka aufweisen, liegt zwischen 5 und 17 %.

Nach AMMON (4) führt Acetylsalicylsäure in hohen Dosen (> 25 mg %) zu chronischer aktiver Hepatitis und hepatozellulärem Ikterus, bevorzugt bei jüngeren und alten Patienten. Die Hepatitis ist nach Absetzen reversibel. Häufig sind die Leberenzymwerte erhöht. Auch kann bei hohen Dosen ein hepatozellulärer Ikterus auftreten.

Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure auf das Nervensystem sind in erster Linie das Ohrensausen, das bei einem Blutspiegel von 20 mg % an auftritt und bei weiterer Blutspiegelsteigerung von einer Schwerhörigkeit bis zur Taubheit geht. Außerdem treten Kopfschmerz und Schwindel auf. Bei einem Blutspiegel von 30 mg % können ausgesprochene Psychosen auftreten (126).

Nausea und Erbrechen werden bei Einnahmen von Acetylsalicylsäure nach AMMON (4) bei 5 - 8 % der Patienten beobachtet. Zentral ausgelöstes Erbrechen tritt bei Salicylat Plasmaspiegel von mehr als 270 µg ml auf.

Acetylsalicylsäure besitzt eine Ototoxität. Nach AMMON (4) schädigen Salicylate den Hirnnerven. Bei höherer Dosierung kann Acetylsalicylsäure Hörverlust, vor allem der höheren Frequenzen hervorrufen, der in den allermeisten Fällen nach Absetzen der Medikamente reversibel ist. Die Nebenwirkungshäufigkeit lag nach einer Untersuchung bei 0,11 % (4).

Direkte toxische Einflüsse von Acetylsalicylsäure auf Herz und Kreislauf sind nach MATHIES (125) nicht zu befürchten. Eine Myocardschwäche kann jedoch Begleiterscheinung der Hypokaliämie sein, die durch Salicylate gelegentlich auftritt.

Das nach Acetylsalicylsäure beschriebene Krankheitsbild der Purpura Schoenlein-Henoch wird nach AMMON (4) durch eine Gefäßschädigung hervorgerufen und zeigt sich evtl. in Fieber, Gelenkschmerzen, aber vor allem in Haut- und Magen-Darm-Blutungen.

Die Nieren und abführenden Harnwege werden nach MATHIES (124) durch eine Acetylsalicylsäure-Therapie in üblichen Dosen sehr selten in Mitleidenschaft gezogen. Albuminurie und Hämaturie kommen vor, auch über das Auftreten von Epithelien und Zylindern wird berichtet. Erscheinungen, die einige Wochen nach Absetzen der Acetylsalicylsäure-Therapie zurückzugehen pflegen. Die Niere ist durch vermehrte Ausscheidung von Basen in der Ausbildung der metabolischen Azidose beteiligt, die bei einer Blutspiegelerhöhung auf etwa 60 mg % auftritt (124).

AMMON (4) berichtet, daß nach 4g/die Acetylsalicylsäure die Kreatininclearance um etwa 25 % erniedrigt ist, während das Serum-Kreatinin um etwa 20 % ansteigt. Die Auswirkungen sind stärker, wenn bereits eine Niereninsuffizienz vorliegt. Akut kann es nach therapeutischen Dosen von Acetylsalicylsäure zu einer Retention von Wasser und Natrium kommen.

Nach MATHIES (125) üben therapeutische Dosen Acetylsalicylsäure im allgemeinen keinen merklichen Einfluß auf die Atmung aus, auch wenn unter kleinen Dosen eine leichte Verlangsamung der Atmungsfrequenz beschrieben wurde. Unter hohen Dosen (etwa 50 mg % Blutspiegel) kommt es nach anfänglicher Verlangsamung zu einer Atmungsbeschleunigung infolge Erregung des Atemzentrums mit vermehrter Kohlensäureabatmung. Die Folge ist eine respiratorische Alkalose mit unter Umständen tödlich verlaufenden tetanischen Krämpfen und Koma.

Nach GLUSA (59) stimmen Angaben in der Literatur über mögliche Störungen der Hämostase unter der Acetylsalicylsäure-Behandlung darin überein, daß eine ausgeprägte Verlängerung der Blutungszeit nur bei schwerer Hämophilie oder bei Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndrom auftritt. Allgemein wird durch Acetylsalicylsäure die Blutungszeit nur gering verlängert, auch in der postoperativen Phase war der Blutverlust nicht signifikant größer als bei der Placebogruppe.

QUICK (153) beobachtete nach Einnahme von Acetylsalicylsäure bei 100 Patienten eine Verlängerung der Blutungszeit bei Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom. Die Verlängerung der Blutungszeit erstreckt sich von 3 bis über 30 Minuten.

RANFT und BRANDS (15f) behandelten 8 Patienten mit Polycythaemia vera, bei denen thrombotische Gefäßkomplikationen im Vordergrund des Beschwerdebildes standen, prophylaktisch mit Acetylsalicylsäure. Vier Patienten zeigten bei Acetylsalicylsäure keine Nebenwirkungen. Bei vier Patienten kam es zu akuten Oberbauchblutungen an deren Folgen zwei Patienten verstarben. RANFT und BRANDS (156) sind daher der Meinung, daß trotz Gefäßkomplikationen und Fehlen einer hämorrhagischen Diathese eine Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure bei Polycythaemia vera kontraindiziert ist.

Blutungen unter der Geburt durch Acetylsalicylsäure

STUART (200) berichtet, daß in einer Fall-Kontroll Studie bei 10 Schwangeren, die innerhalb der letzten 5 Tage vor Entbindung 5 - 10 mg Acetylsalicylsäure eingenommen hatten, 6 x (60 %) bei der Mutter und 9 x (90 %) bei den Neugeborenen Blutungen auftraten. Diese Komplikation wurde auch bei 4 von 7 (57 %) Müttern beobachtet, die innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Entbindung Acetylsalicylsäure erhalten hatten. Es handelte sich um intra- und postpartale Blutungen bei der Mutter, Petechien, Hämaturie, subkonjunktivale Blutungen und Blutungen von der Zirkumzision bei den Neugeborenen.

3.5.2. Nebenwirkungen aus Studien

Die im vorangegangenen Kapitel aufgezählten Nebenwirkungen, die unter Acetylsalicylsäure auftreten, basieren meistens auf Einzelbeobachtungen, die oft ohne Häufigkeitsangaben und oft bei hoher Dosierung erfolgten. Um eine Transparenz über Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen unter Acetylsalicylsäure zu erhalten, wurden einige Studien aus der Literatur analysiert und die dort aufgetretenen Nebenwirkungen verglichen.

Die Angaben über Nebenwirkungen bei den bisher kontrollierten Studien mit Acetylsalicylsäure aus der Literatur erscheinen schwierig und recht unpräzise, weil die Autoren in den bisherigen Studien die Wirksamkeit und Thromboseprophylaxe der Acetylsalicylsäure gegenüber Placebo verglichen. Auf die Nebenwirkungen wird häufig kaum eingegangen bzw. sie werden nur am Rande erwähnt. Ansonsten sind auch hier die unter "Problematik" (Kap. 2.5., S.33) aufgeführten Kriterien bei der Durchführung und im Vergleich von Studien zu berücksichtigen. Aus folgenden Studien wurden Nebenwirkungen bemerkt:

EHRESMANN, ALEMANY und LOEW (47) untersuchten in einer Doppelblindstudie 428 Patienten mit peripheren arteriellen Verschlüssen, 215 Patienten mit Acetylsalicylsäure und 213 Patienten mit Placebo. Es waren überwiegend Männer mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren. Bei den meisten Patienten handelt es sich um ein chronisches arterielles Verschlußleiden, d. h. in über 60 % betrug die Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Operation über 1 Jahr. Die Therapie wurde 1 Jahr lang durchgeführt. Die häufigsten Begleiterscheinungen waren:

Tabelle 35 nach EHRESMANN, ALEMANY und LOEW (47)

Begleiterscheinung	Colfarit^{R}	Placebo
Sekundäre Wundheilstörungen	28 = 13,0 %	25 = 12,0 %
Magenbeschwerden	10 = 4,7 %	3 = 1,4 %
Ulcerus ventriculi duodeni	2 = 0,9 %	-
Magenperforation	1 = 0,5 %	-
Magen-Darm-Bluten	1 = 0,5 %	2 = 0,9 %

ZEITLER (229) untersuchte bei 87 Patienten mit arteriellen Obliterationen im Rahmen der perkutanen Rekanalisation mit Katheter nach Dotter die Zahl der Frühthrombosen durch Acetylsalicylsäure vor und nach dem Eingriff. Er stellte folgende Nebenwirkungen fest:

1. Blutungen im Wundgebiet	6 x
2. Allergie	1 x
3. Postischämisches Ödem	2 x

KNAPPMANN (93) zeigte an 112 Patienten seine Erfahrungen mit Acetylsalicylsäure. 49 Patienten mit Commotio, Extremitätenfrakturen, Bandverletzungen und Prellungen erhielten ebenso wie 63 operativ behandelte Patienten (Appendektomien, Herniotomien, Knochenoperationen) täglich 3 x 1 Tabl. Colfarit^{R} vom 1. postoperativen Tag an bis zum Aufstehen. Insgesamt traten bei 4,5 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Bei 7 Patienten wurden allergische Hautreaktionen und flüchtige Exantheme und bei 7 Patienten gastrointestinale Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Brechreiz, Völlegefühl und Magendruck bemerkt.

HEY et al (81) haben von Juni 1970 bis Mai 1972 159 Patienten mit großen Hüftgelenkseingriffen behandelt. Das Durchschnittsalter der Acetylsalicylsäure-Patienten betrug 53 +/- 13,4 Jahre mit einem Anteil alloplastischer Prothesen von 69 %. Die Acetylsalicylsäure-Gabe betrug 1,5 g./die. Neben vielen Magenbeschwerden wurden

1. Hämatome	7 x
2. Infektionen der Wunde	1 x
3. Allergische Reaktionen	3 x

bemerkt.

SPÄNGLER (194) führte bei 148 Patienten, die wegen einer hüftnahen Fraktur mit einer Osteosynthese behandelt wurden, eine Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure durch. Die Dosierung betrug 3 x 500 mg/die Acetylsalicylsäure. Das Durchschnittsalter war 73 Jahre. Das Verhältnis der Geschlechter betrug: weiblich : männlich 3:1. Es traten unter Acetylsalicylsäure 22 Todesfälle auf, davon 5 durch ein frisches peptisches Ulcus des Gastrointestinaltraktes.

Weitere Nebenwirkungen waren bei SPÄNGLER (194):

1. Blutungen und Wundheilungsstörungen	11 x
2. Hämaturie	1 x
3. Meläna	1 x
4. Hämatemesis	1 x

ZEKERT et al (231) prüften bei 240 Patienten nach Operationen mit hüftgelenknahen Frakturen die Beziehung zwischen Risikofaktoren und Thrombose bzw. tödlicher Lungenembolie. 120 Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure und 120 Patienten mit Placebo behandelt. Das Alter der Patienten betrug 73,4 +/- 14,1 Jahre. Über Nebenwirkungen seitens des Magen-Darm-Traktes wurde nicht berichtet. An Blutungen traten folgende Komplikationen auf:

Tabelle 36 nach ZEKERT et al (231)

Nebenwirkungen	Acetylsalicylsäure	Placebo
Blutungen allgemein	15	11
Nasenbluten	2	0
Makrohämaturie	3	4
Mikrohämaturie	9	6
Hämatom	16	9

SCHÖNDORF et al (180) injizierten bei 30 Patienten mit operativem Ersatz des Hüftgelenkes 4 -6 Stunden nach Operation i.v. 3,6 g Acetylsalicylsäure. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 +/- 9 Jahre, dabei waren 16 weibliche und 14 männliche Patienten. Bei 8 Patienten lag eine frühere Venenthrombose oder Varikosis vor. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Nur bei 2 Patienten traten Hämatome im Wundgebiet auf.

LOEW (109) untersuchte in der D M C (Deutsche multizentr. Colfarit^{R} Studie), an der sich 6 Kliniken beteiligten 1037 Patienten (510 Acetylsalicylsäure, 527 Placebo) mit einem heterogenen Krankengut. Für die Auswertung wurden nur postoperative Patienten berücksichtigt, die mindestens 10 Tage mit Acetylsalicylsäure behandelt und bis zum 14. Tag beobachtet wurden. In der Acetylsalicylsäure-Gruppe befanden sich 314 Frauen = 62 % und 196 Männer = 38 %.

Die meisten Patienten befanden sich altersmäßig in der 6. Dekade, 80 % erhielten Acetylsalicylsäure bereits präoperativ. An Nebenwirkungen traten auf:

Tabelle 37 nach LOEW (109)

Nebenwirkungen	Acetylsalicylsäure	Placebo
Appetitlosigkeit	4	3
gastrointestinale Beschwerden	11	4
allergische Exantheme	-	4
sonstige Nebenwirkungen	-	2
allgemein. Blutungen	4	4
vermehrte Nachblutung im OP-Bereich	25	19
Serom, Hämatom	40	23
Komplikationen im Injektionsbereich	23	20

WEBER et al (219) erfaßten zur Prophylaxe der postoperativen Thrombose 902 über 40-jährige Patienten von April 1969 bis Juni 1970. 454 Patienten wurden mit, 448 wurden ohne Colfarit^{R} behandelt. Die Behandlung dauerte durchschnittlich 8 - 10 Tage. In den ersten beiden Tagen erhielten die Patienten täglich 2 g Acetylsalicylsäure, ab dem 3. Tag 1,5 g Acetylsalicylsäure. Sieben Patienten gaben Magenbeschwerden an. Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Hämatome und Störungen der Wundheilung wurden nicht bemerkt.

JOIST (87) hat bei 8 splenektomierten Patienten im Alter von 14-64 Jahre über einen Zeitraum von 3 - 18 Wochen Acetylsalicylsäure in einer Standarddosis von 1g/die gegeben. Die tägliche Dosis wurde bei 3 Patienten auf 1,5 g/die Acetylsalicylsäure erhöht, da eine ausreichend erscheinende Hemmung der kollageninduzierten Aggregation nicht erzielt war. Ein Patient verstarb an einer massiven Blutung aus einem großen präpylorisch gelegenen Ulcus. 3 Patienten klagten über Magenbeschwerden und Appetitstörungen nach Acetylsalicylsäure.

Die AMIS Studie (3), ebenfalls eine multizentrische randomisierte klinische Studie mit Aggregationshemmern zum Wirkungsmechanismus für die sekundäre Reinfarkt-Prophylaxe innerhalb der ersten 2 Jahre nach Infarkt, war mit 4524 Patienten die bisher größte Studie mit Aggregationshemmern. An 30 Kliniken wurden die zwischen 30 und 69 Jahre alten Patienten mit 2 x 500 mg Acetylsalicylsäure über einen mittleren Zeitraum von 36 Monaten beobachtet. Dabei traten folgende Nebenwirkungen auf:

Patienten	4.524
Acetylsalicylsäure	2.267
Placebo	2.257

Tabelle 38 nach der AMIS Studie (3)

Nebenwirkung	% der Patienten Aspirin	Placebo
Peptische Ulcera, Gastritis Magenschleimhauterosion	23,7	14,9
Hämatemesis	0,6	0,3
Teerstuhl	2,7	1,7
Blutstuhl	4,9	2,9
Diabetes Mellitus	4,8	2,0
Bronchialasthma	0,6	0,6
gastrointestinale Beschwerden	3,6	3,1
Nierenbeschwerden	2,4	2,5
Leberschäden	1,9	2,1
Symptomatische Gicht	2,4	1,4
Bösartige Neoplasma	2,2	1,9
Magenempfindlichkeit	6,9	6,0
Schluckbeschwerden	1,2	0,9
Herzstiche	11,9	4,8
Magenbeschwerden	14,5	4,4
Übelkeit ohne Erbrechen	6,3	1,9
Erbrechen	1,3	0,2
Obstipation	6,3	0,9
Diarrhoe	1,6	1,5
Urtikaria	0,2	0,6
andere Hautauschläge	1,1	1,1
Schwindel	1,2	1,1

HARRIS et al (67) berichten in einer randomisierten Studie nach Hüftgelenksprothesen über den Vergleich von Acetylsalicylsäure, Warfarin, Dextran und Heparin. 51 Patienten erhielten täglich 1,2 g Acetylsalicylsäure. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. 1 Patient hatte gastrointestinale Blutungen.

Die PARIS-Studie (147) ist eine multizentrische, randomisierte klinische Studie mit Aggregationshemmern, zum Wirkungsnachweis für die sekundäre Reinfarkt-Prophylaxe innerhalb der ersten 2 Jahre nach dem Infarkt. Sie wurde über 41 Monate mit 2026 Patienten durchgeführt. Es wurden Acetylsalicylsäure, die Kombination Acetylsalicylsäure und Dipyridamol und Placebo miteinander in 3 Gruppen bei Patienten im Alter von 30-47 Jahre verglichen. Dabei zeigten sich folgende Nebenwirkungen:

2026 Patienten: 810 Pat. PR/A = Dypyridamol + ASS
810 Pat. Acetylsalicylsäure
406 Pat. Placebo

Tabelle 39 nach der PARIS Studie (147)

Nebenwirkungen				Gründe für eine Unterbrechung		
	PRA	ASS	Placebo	PRA	ASS	Placebo
Magenschmerzen	15,8	17,2	7,7	10,0	10,2	4,5
Sodbrennen	9,6	9,4	5,2	3,4	4,2	1,2
Erbrechen	2,5	3,2	1,0	1,2	2,4	0,7
Bluterbrechen Blutstühle Teerstühle	4,0	4,1	2,0	3,6	3,4	1,7
Obstipation	4,0	4,7	2,0			
Schwindel	8,5	6,5	5,2			1,0
Kopfschmerz	9,6	4,1	3,7	3,4	1,7	

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Untersuchungsmethodik und Definition der Nebenwirkungen

Im Rahmen der internistischen Gefäßsprechstunde (Prof. Dr. H. Heidrich) im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin wurde in der Zeit vom 01. Oktober 1978 bis zum 31. März 1979 bei 178 Patienten in einer Retrospektiv-Untersuchung die Zahl von Nebenwirkungen bzw. Komplikationen einer Antikoagulantien-Therapie unter Marcumar^{R} und Thrombocytenaggregationshemmung mit Colfarit^{R} erfaßt und analysiert. Alle Patienten waren in der Zeit von 1972 bis 1979 wegen einer Gefäßerkrankung ambulant bzw. stationär behandelt worden.

Anhand eines ausgearbeiteten Fragebogens wurden die Patienten im Rahmen einer Nachuntersuchung gezielt auf Komplikationen und Nebenwirkungen exploriert.

4.2. Patienten

Insgesamt waren 270 Patienten aufgefordert worden, sich für die Nachuntersuchung zur Verfügung zu stellen.

178 Patienten (65,93 %) sind zu dieser Nachuntersuchung erschienen.
12 Patienten (4,44 %) waren inzwischen verstorben
23 Patienten (8,52 %) waren verzogen
57 Patienten (21,11 %) waren nicht erschienen

Von den 178 Patienten nahmen:

88 Patienten (49,44 %) bisher nur Colfarit^{R}
50 Patienten (28,09 %) nur Marcumar^{R} und
40 Patienten (22,47 %) hatten erst Marcumar^{R} und danach Colfarit^{R} bzw. erst Colfarit^{R} und danach Marcumar^{R} verordnet bekommen.
Kein Patient hat beide Medikamente zugleich eingenommen.

112 der 178 Patienten waren Männer (62,92 %), 66 Frauen (37,08 %) mit folgender Altersverteilung in Tabelle 40:

Tabelle: 40

Alter	Anzahl d. Patienten	%
unter 20 Jahre	2	1,12
21 - 29 Jahre	11	6,18
30 - 39 Jahre	25	14,05
40 - 49 Jahre	30	16,85
50 - 59 Jahre	40	22,47
60 - 69 Jahre	53	29,78
über 70 Jahre	17	9,55
	178	100,0

Die Altersverteilung der 178 Patienten, die nur Colfarit^{R}, nur Marcumar^{R} und Marcumar^{R} und Colfarit^{R} im Wechsel eingenommen haben, zeigt Tabelle 41:

Tabelle 41

Alter	nur Colfarit^{R}	nur Marcumar^{R}	Marcumar^{R} u. Colfarit^{R} im Wechsel
unter 20 Jahre	2 2,3 %	-	-
20 - 29 Jahre	6 6,8 %	1 2,0 %	4 10,0 %
30 - 39 Jahre	9 10,2 %	7 14,0 %	9 22,5 %
40 - 49 Jahre	12 13,6 %	14 28,0 %	4 10,0 %
50 - 59 Jahre	19 21,6 %	11 22,0 %	10 25,0 %
60 - 69 Jahre	30 34,1 %	15 30,0 %	8 20,8 %
über 70 Jahre	10 11,4 %	2 4,0 %	5 12,5 %
	88 100 %	50 100 %	40 100 %

Die 40 Patienten, die erst Marcumar^{R} dann Colfarit^{R} bzw. umgekehrt über einen längeren Zeitraum eingenommen haben, wurden zu den 88 nur Colfarit^{R}- und 50 nur Marcumar^{R}-behandelten Patienten hinzugezählt, so daß man im weiteren auf 128 Patienten mit Colfarit^{R}-Einnahme und 90 Patienten mit Marcumar^{R}-Einnahme kommt.

Die Alterseinteilung der 128 Colfarit^{R}-Patienten und der 90 Marcumar^{R}-Patienten zeigt Tabelle 42:

Tabelle 42:

Alter	Gesamt Colfarit^{R}	Gesamt Marcumar^{R}
unter 20 Jahre	2 1,6 %	-
20 - 29 Jahre	10 7,8 %	5 5,6 %
30 - 39 Jahre	18 14,1 %	16 17,8 %
40 - 49 Jahre	16 12,5 %	18 20,0 %
50 - 59 Jahre	29 22,7 %	21 23,3 %
60 - 69 Jahre	38 29,7 %	23 25,6 %
über 70 Jahre	15 11,7 %	7 7,8 %
	128 100 %	90 100 %

4.2.1. Sozialmedizinische Aspekte der Patienten

69 (38,76 %) dieser 178 Patienten standen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch im Arbeitsprozeß.

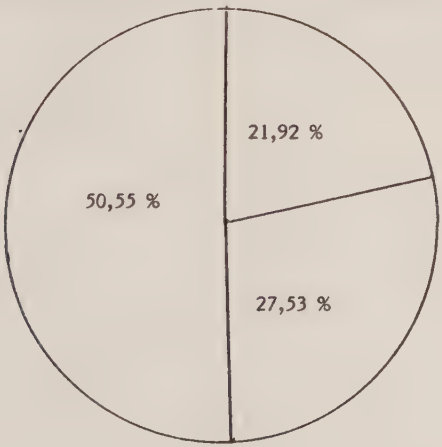
Abb. 2

90 (50,55 %) Patienten der 178 nachuntersuchten Patienten übten einen Beruf aus, der überwiegend sitzende Tätigkeit verlangt.

Bei 49 (27,53 %) Patienten überwog die stehende Tätigkeit.

39 (21,92 %) Patienten führten einen Beruf mit abwechselnd stehender und sitzender Tätigkeit aus.

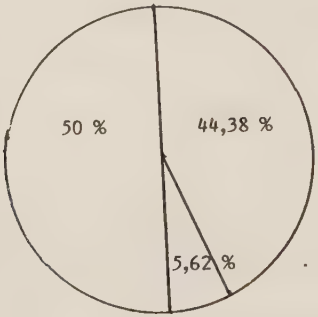
Abb. 3



Die Frage nach dem Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße ergab folgende Aussagen nach der Brocca-Formel:

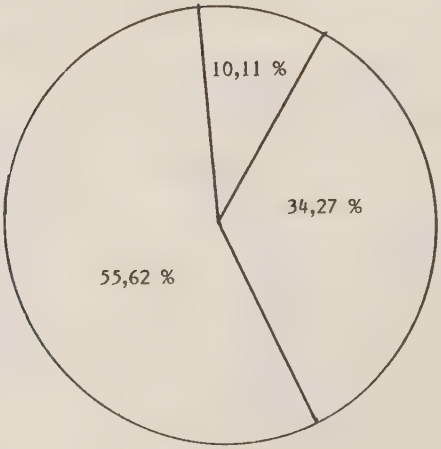
Normalgewicht:	79 Patienten	(44,38 %)
Übergewicht:	89 Patienten	(50,00 %)
Untergewicht:	10 Patienten	(5,62 %)

Abb. 4



99 (55,62 %) Patienten verneinten , Alkohol zu sich zu nehmen.
61 (34,27 %) Patienten trinken ab und zu Alkohol, bei besonderen Anlässen.
18 (10,11 %) Patienten gaben an, regelmäßig Alkohol zu sich zu nehmen.

Abb. 5



89 (50,00 %) Patienten gaben an, nicht zu rauchen.
46 (25,84 %) Patienten rauchten täglich bis 8 Zigaretten, aber nicht regelmäßig.
43 (24,16 %) Patienten rauchten jetzt noch mehr als 10 Zigaretten pro Tag.
35 (19,66 %) Patienten der Nichtraucher und Gelegenheitsraucher, also der Gruppe 1 und 2 haben früher einmal stark geraucht und dieses auf Rat des Arztes reduziert bzw. ganz unterlassen. Den Rauchern ist die Kontraindikation zu ihrer Krankheit bekannt. Überwiegend wurden als Grund für das noch weitere Rauchen

1) Reduzierung vom Starkraucher
2) Abhängigkeit
3) starke berufliche Belastung

angegeben.

4.2.2. Statistische Auswertungsmethode

Die statistische Auswertung der Aussagen erfolgte mittels EDV im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.
Die Überprüfung der Aussagen und Beziehungen wurde statistisch auf ihre Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Test auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Es wurden nur die Aussagen und Beziehungen ausgewertet, bei denen eine Abhängigkeit erwartet bzw. vermutet werden konnte.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Cumarinbehandelte Patientengruppe

4.3.1.1. Indikationen zur Antikoagulation

Von den 178 nachuntersuchten Patienten nahmen 90 Patienten (50,56 %) Marcumar^{R} ein. 2 dieser 90 Patienten erhielten zuvor über längere Zeit (2 und 4 Jahre) Sintrom^{R}, wurden dann aber auf Marcumar^{R} gesetzt, weil einerseits Nebenwirkungen auftraten, zum anderen der Quickwert nicht erfolgreich eingestellt werden konnte. Somit wurden für die Auswertung der Ergebnisse nur Marcumar^{R} behandelte Patienten berücksichtigt.

Von den 90 Patienten haben bisher 50 Patienten (55,56 %) für ihr Gefäßleiden nur Marcumar^{R} eingenommen. 40 Patienten (44,4 %) nahmen außer Marcumar^{R} auch schon Colfarit^{R} ein, aber dieses nur vor oder nach Marcumar^{R}-Medikation. Keiner der untersuchten Patienten erhielt Marcumar^{R} und Colfarit^{R} zur gleichen Zeit.
Die 90 Patienten gaben für die Behandlung mit Marcumar^{R} folgende Indikationen an:

1. Arterielle Gefäßerkrankungen	
Aorten- und Beckenverschluß	6
Ober- und Unterschenkelverschluß	29
Zustand nach Gefäßrekonstruktion	16
Supraaortale Gefäße	12
2. Venöse Erkrankungen	
Becken- und Beinvenenthrombose	23
Thrombophlebitis	5
Zustand nach Gefäßrekonstruktion	3

4.3.1.1.1. Compliance

Von den 90 mit Marcumar^{R} behandelten Patienten gaben 88 (97,8 %)
an, daß sie die Tabletten regelmäßig und gewissenhaft einnahmen.
2 Patienten(2,2 %) nahmen die Tabletten unregelmäßig ein, da sie nach eigenen Angaben keine Verschlechterung des Gefäßleidens bemerkt haben.

8 Patienten (8,9 %) erklärten, daß sie starke Tablettengegner seien, aber die vom Arzt verordneten Medikamente regelmäßig einnahmen.
9 Patienten (10 %) berichteten, daß sie Angst vor Blutungen hätten, aber dennoch die verordnete Dosis einnehmen.
5 Patienten (5,6 %) gaben an, daß ihnen die ständigen Quick-Wert--Kontrollen recht lästig seien und sie lieber ein anderes Medikament zu sich nehmen würden.
1 Patient (1,1 %) erklärte, daß das Abwarten des Quickwertes für ihn eine ungeheure psychische Belastung darstelle.
4 Patienten (4,4 %) entwickelten eine Abhängigkeit von Marcumar^{R}. Sie gaben an, ohne Marcumar^{R} nicht mehr auszukommen.
3 Patienten (3,3 %), bei denen Marcumar^{R} abgesetzt wurde, fühlten sich seit Absetzen des Marcumars^{R} in einem schlechteren Allgemeinzustand, seien stark verunsichert und hätten Angst vor Embolien.

14 Patienten (15,6) waren von der Marcumarindikation voll überzeugt.
76 Patienten (84,4 %) nahmen Marcumar ^{R} ein, weil es vom Arzt verschrieben wurde und es wohl auch notwendig erscheint.
Von den 40 (44,4 %) Patienten, die Colfarit^{R} und Marcumar^{R} nacheinander eingenommen haben, gaben 17 (42,5 %) Patienten an, daß es ihnen gleichgültig wäre, ob sie Marcumar^{R} oder Colfarit^{R} einnähmen. Sie hätten keinen Unterschied bemerkt.
14 dieser 40 Patienten (35,0 %) nähmen lieber Marcumar^{R} ein, wegen der besseren Kontrolle und den geringeren Magenbeschwerden.
9 dieser 40 Patienten (22,5 %) neigten eher zu Colfarit^{R}, da sie die ständigen Quick-Kontrollen und die Angst vor Blutungen als recht lästig empfänden.

4.3.1.2. Cumarin-Dosierung und Überwachung der Therapie

Von den 90 Patienten mit Marcumar^{R}-Therapie waren 89 Patienten (98,9 %) im Besitz eines Antikoagulantien-Ausweises. Ein Patient (1,1 %) besaß keinen Antikoagulantien-Ausweis und hatte auch niemals einen besessen.

Die Höhe der Marcumar^{R}-Dosis wird in der Tabelle 43 als durchschnittliche Gesamtdosis/Woche angegeben, weil viele Patienten täglich unterschiedliche Mengen einnehmen, z. B. setzt sich die Zahl 5 Tabletten pro Woche zusammen aus:
an 3 Tagen 1 Tablette, an 4 Tagen 1/2 Tablette im Wechselrhythmus;

die Zahl 4 Tabletten aus:
an 3 Tagen 1 Tablette, an 2 Tagen 1/2 Tablette, 1 Tag aussetzen;

die Zahl 11 aus:
an 4 Tagen 2 Tabletten, an 3 Tagen 1 Tablette

Die Marcumar^{R}-Dosis pro Woche betrug:

Tabelle 43:

Anz. d. Tabl./Woche	Anz. d. Pat.	%-Verteilung
3 Tabl.	1	1,1
4 Tabl.	11	12,2
5 Tabl.	11	12,2
6 Tabl.	8	8,9
7 Tabl.	38	42,2
10 Tabl.	3	3,3
11 Tabl.	15	16,67
14 Tabl.	2	2,2
17 Tabl.	1	1,1

Bei allen Patienten wurde die Dosis durch ständige Kontrolle des Gerinnungsparameters bestimmt. 88 (97,8 %) Patienten gaben an, daß bei ihnen der TPZ-Test (=Thromboplastin-Zeit Bestimmung = Quick) durchgeführt wird. Bei 2 (2,2 %) Patienten erfolgte die Gerinnungsüberwachung durch den Thrombotest.

Nahezu alle Patienten berichteten, daß der Quickwert anfangs ziemlich stark schwankte und nach ca. 8 - 12 Wochen dann recht konstant eingestellt werden konnte. Allerdings schwankte bei 23 Patienten (25,8 %) vom Untersuchungszeitpunkt auf das letzte halbe Jahr gesehen bzw. so lange es auf dem Antikoagulantien-Paß zu verfolgen war, die Thromboplastinzeit recht stark, obwohl die Patienten schon lange Marcumar^{R} einnahmen. Die Thromboplastinzeit lag bei diesen Patienten auch oft über 30 %.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung ergaben sich aus dem Mittel der letzten 3 Thromboplastinzeit-Kontrollen laut Antikoagulantien-Paß folgende Thromboplastinzeitwerte, Tabelle 44:

Tabelle 44

TPZ-Werte	Anz. d. Pat.	%-Verteilung
unter 10 %	1	1,14
10 - 15 %	3	3,40
15 - 25 %	53	55,68
26 - 30 %	23	35,22
31 - 35 %	6	6,82
über 35 %	2	2,27

Als therapeutischer Bereich werden die Thromboplastinzeitwerte zwischen 15 - 25 % angesehen.

Somit lagen im therapeutischen Bereich: 53 Patienten = 60,2 %
unter dem " " : 4 Patienten = 4,5 %
über dem " " : 31 Patienten = 35,2 %

Bei 2 Patienten diente der Thrombotest zur Überwachung der Antikoagulantien-Therapie. Sein therapeutischer Bereich liegt zwischen 7 - 13 %
Bei einem Patienten betrug der Thrombotest-Wert 8 - 9 %,
bei einem Patienten betrug der Thrombotest-Wert 12 - 13 %

18 (20,5 %) Patienten wußten über die Thromboplastinzeit recht wenig. Vor allem waren sie nicht darüber informiert, wie groß der therapeutische Bereich ist und welche Faktoren die Thromboplastinzeit beeinflussen können. Die Thromboplastinzeit bzw. der Thrombotest wurde in folgenden Zeitabständen durchgeführt, Tabelle 45:

Tabelle 45

Zeitabstände	Anz. d. Pat.	%-Verteilung
unter 7 Tage	7	7,78
alle 7 Tage	11	12,22
alle 14 Tage	31	34,44
alle 3 Wochen	16	17,78
alle 4 Wochen	22	24,44
alle 6 Wochen	3	3,33

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit wurde bei folgenden Laboren durchgeführt:

Tabelle 46

Ort	Anz. d. Pat.	%-Verteilung
Haus- bzw. Facharzt	58	64,44
Krankenhaus	13	14,44
Labordiagn. Institut	19	21,11

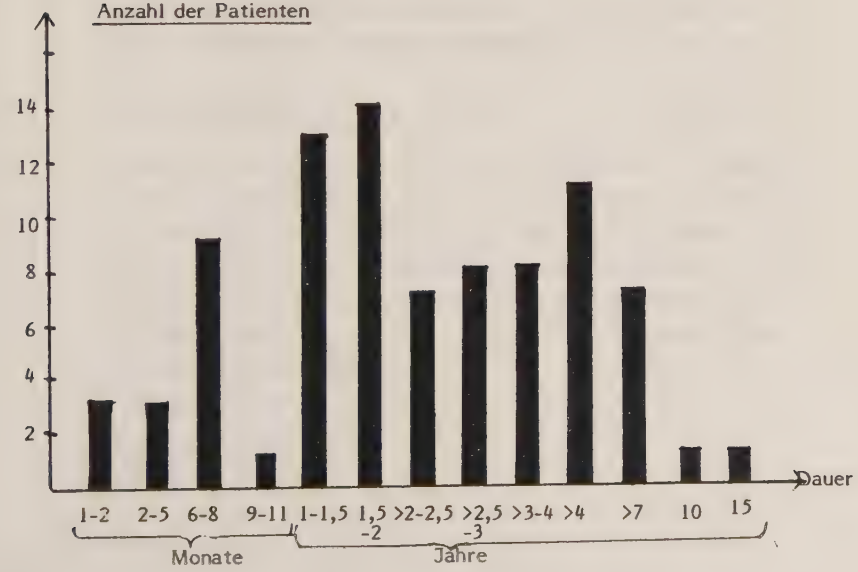
4.3.1.3. Dauer der Cumarin -Therapie

Die Dauer der Marcumar^{R}-Therapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ergibt sich aus folgender Tabelle:

Tabelle 47

Dauer	Anz. d. Pat.	%-Verteilung
1 - 2 Monate	5	5,56
2 - 5 Monate	5	5,56
6 - 8 Monate	9	10,00
9 -11 Monate	1	1,11
1 - 1 1/2 Jahre	13	14,44
1 1/2 - 2 Jahre	14	15,56
über 2 - 2 1/2 Jahre	7	7,78
über 2 1/2 - 3 Jahre	8	8,89
über 3 - 4 Jahre	8	8,89
über 4 Jahre	11	12,22
über 7 Jahre	7	7,78
10 Jahre	1	1,11
15 Jahre	1	1,11

Abb. 6



Ein Patient nahm bereits seit 15 Jahren Marcumar^{R}, während die kürzeste Einnahmedauer einer Patientin mit 21 Tagen angegeben wurde.

Die durchschnittliche Einnahmedauer der 90 Patienten beträgt 2 1/2 Jahre (30,67 Monate)

Von den 90 Patienten, die Marcumar^{R} einnahmen, nahmen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch 50 Patienten (55,56 %) weiter Marcumar^{R} ein. Bei 40 Patienten (44,44 %) war Marcumar^{R} bereits abgesetzt worden.

Bei den 40 Patienten wurde Marcumar^{R} aus folgenden Gründen abgesetzt:

1. nicht mehr indiziert	17 Pat.	42,5 %
2. zu starke Quick-Schwankungen	10 Pat.	25 %
3. Blutungen	5 Pat	12,6 %
4. andere Nebenwirkungen	3 Pat	7,5 %
5. Abneigung des Pat. gegen Marcumar^{R}	3 Pat.	7,5 %
6. bevorstehende Operation	1 Pat	2,5 %
7. Verdacht auf Myom	1 Pat.	2,5 %

Das Ende der Marcumar^{R}-Therapie wurde veranlaßt durch:

Tabelle 48

Haus- bzw. Facharzt	Krankenhaus	durch den Pat. selbst
27	10	3
67,5 %	25,0 %	7,5 %

4.3.1.4. Beobachtete Nebenwirkungen während der Antikoagulation

4.3.1.4.1. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen

Die in der Literatur durchgeführte Differenzierung zwischen:

1. Nebenwirkungen unter Marcumar^{R}-Therapie und
2. Blutungen unter Marcumar^{R}-Therapie

wurden auch bei den eigenen Ergebnissen zugrunde gelegt.

Von den 90 Patienten, die Marcumar^{R} eingenommen hatten, berichteten:

59 (65,6 %) Patienten, daß sie nie Nebenwirkungen oder Blutungen nach Marcumar^{R} bemerkt hätten,

4 (4,4 %) der 90 Patienten haben spezifische Nebenwirkungen aber keine Blutungen bemerkt,

22 (24,4 %) der 90 Patienten sagten aus, daß bei Ihnen nur Blutungen und keine anderen Nebenwirkungen aufgetreten seien,

5 (5,6 %) der 90 Patienten gaben an, daß sie Blutungen und andere Nebenwirkungen bemerkt hätten.

Bei der folgenden Analyse wurden die 5 Patienten mit Blutungen und Nebenwirkungen den 4 Patienten mit nur-Nebenwirkungen bzw. den 22 Patienten mit nur-Blutungen zugeordnet, so daß bei den weiteren Ergebnissen über 9 Patienten mit Nebenwirkungen und über 27 Patienten mit Blutungen berichtet wird.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurden bei den 90 Patienten mit Marcumar^{R}-Einnahme von 47 Patienten Nebenwirkungen mit 22 verschiedenen Symptomen angegeben. Im Vergleich mit der Literatur zeigt sich jedoch, daß von den angegebenen Nebenwirkungen der Patienten nur 14 Nebenwirkungen mit 3 verschiedenen Symptomen als spezifische Marcumar^{R} Nebenwirkungen bezeichnet werden können. Diese typischen Nebenwirkungen waren:

1. Haarausfall
2. Allergische Hautreaktionen
3. Diarrhoe

Die Symptome Haarausfall, allergische Hautreaktionen und Diarrhoe sind in der Literatur (86,137) immer wieder aufgeführte Begleiterscheinungen, die zwar selten, aber immer als eindeutige Nebenwirkungen unter Marcumar^{R}-Therapie auftreten können.

Allergien oder völlige Marcumarunverträglichkeit kamen bei keinem Patienten vor.
Eine Aufgliederung der 14 Nebenwirkungen nach Häufigkeit zeigt folgende Verteilung:
Tabelle 49

Symptom	14 Nebenwirkungen = 100 %		auf 90 Patienten = 100 %
Haarausfall	8	57,1 %	8,8
Allergische Hautreaktionen	4	28,6 %	4,4
Häufige Diarrhoe	2	14,3 %	2,2

26 Nebenwirkungen, die von den Patienten als Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Marcumar^{R}-Einnahme genannt wurden, wurden in der Literatur bisher nicht als spezifische Marcumar^{R} Nebenwirkungen beobachtet. Diese nur angenommenen Nebenwirkungen sind in einer gesonderten Tabelle aufgeführt und werden bei den weiteren Ergebnissen über die Antikoagulantien-Nebenwirkungen nicht mehr berücksichtigt.

Von den Patienten angegebene unspezifische Symptome, die während der Marcumar^{R}-Therapie beobachtet und von den Patienten auf die Marcumar^{R} Einnahme bezogen wurden, für die reale Zusammenhänge aber nicht gesichert sind, waren:

1. Lustlosigkeit	5 Patienten
2. Potenzminderung	4 "
3. Nervosität	4 "
4. Appetitsteigerung	4 "
5. Vergeßlichkeit	2 "
6. Fettige Haut	1 "
7. Brennen am Fußknöchel	1 "
8. Schwielen an Händen	1 "
9. Muskelverstärkung	1 "
10. Frostgefühl	1 "
11. Durstgefühl	1 "
12. Alkoholunverträglichkeit	1 "

Blutungen

Von den 90 mit Marcumar^{R} behandelten Patienten berichteten 27 Patienten (30,0 %) über ein- oder mehrmalige Blutungen während der Therapie. Sämtliche von den Patienten angegebenen Blutungen wurden in der Literatur bereits beschrieben .

Zählt man alle von den 27 Patienten angegebenen Blutungsereignisse zusammen, ergeben sich 37 Blutungskomplikationen. Unterteilt man diese nach der Schwere, zeigen sich bei Verwendung einer Einteilung nach LECHNER (100):

Tabelle 50

Anz. + Art d. Blutung	37 Blut.kompl.= 100 %	90 Pat. = 100 %
27 leichte Blutungen	73,0 %	30 %
7 mittelschwere Blutungen	18,9 %	7,8 %
3 schwere Blutungen	8,1 %	3,3 %

Nach LECHNER (100) werden unter leichten Blutungen verstanden: häufiger Nasen- und Zahnfleischblutungen, Blutfäden im Schleim beim Naseputzen, Hämatome leichten Ausmaßes und Schmierblutungen während der Regel. Diese aufgetretenen Blutungen zwangen keinen Patienten zur Absetzung der Marcumar^{R}-Therapie.
Solche Blutungskomplikationen sind laut Literatur (86) typisch für die Marcumar^{R}-Therapie. In vielen Studien (100) werden diese Bagatellblutungen nicht erwähnt. Auch LECHNER (100) meint, daß diese Blutungen nicht als Blutungskomplikationen im eigentlichen Sinne zu verstehen sind.

In den analysierten Studien (18, 97, 164, 176) wurden die Hämatome und die leichten Blutungen aber als Blutungskomplikationen aufgeführt. Da die Patienten die Hämatome und leichten Blutungen als lästige Nebenwirkung der Marcumar^{R}-Therapie empfanden, wurden diese Blutungskomplikationen bei den eigenen Ergebnissen als Blutungen berücksichtigt.

Zu den mittelschweren Blutungen zählen nach LECHNER (100): Makrohämaturie und Schleimhautblutungen. Bei Patienten mit solchen Blutungen wurde Marcumar^{R} aufgrund der Blutungen abgesetzt. Eine andere Erkrankung konnte von den Patienten als Blutungsursache nicht genannt werden.

Schwerwiegende Blutungen nach LECHNER (100) sind:
Magen-Darm-Blutungen und Massenblutungen in Extremitäten. Diese Blutungen zwangen ebenfalls zur Absetzung der Marcumar^{R}-Therapie.

Die 3 Patienten mit diesen Blutungen konnten keine andere Erkrankungsursache für die Blutung nennen.
Die im eigenen Krankengut aufgetretenen Blutungskomplikationen waren:
Tabelle 51

Art der Blutung	90 Pat. = 100 %		37 Blut . = 100 %
häufiger Nasenblut.	10	11,1 %	27,0 %
häufiger Zahnfleischbluten	7	7,8 %	8,9 %
Hämatome	7	7,8 %	18,9 %
Makrohämaturie	5	5,6 %	13,5 %
rezidivierende Schleimhautblutungen im Mundbereich	2	2,2 %	5,4 %
Schmierblutungen während Menses	3	3,3 %	8,1 %
Magen-Darm-Blutung	2	2,2 %	5,4, %
Massenblutung rechter Arm	1	1,1 %	2,7 %

Die 37 Blutungskomplikationen wurden bei insgesamt 27 Patienten beobachtet.

17 (63 %) dieser 27 Patienten gaben an, daß bei ihnen Blutungen bzw. Blutungskomplikationen nur in einem Organ aufgetreten seien.
10 (27 %) Patienten zeigten Blutungen aus 2 Organen.

4.3.1.4.2. Korrelation von Patienten und Behandlungsparametern zu Nebenwirkungen und Blutungen unter Marcumar^{R}

Bei den 90 Patienten wurde weiter untersucht, ob bei den beobachteten Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen eine Beziehung mit:

1. Alter der Patienten
2. Dauer der Antikoagulation
3. Zusatzerkrankung
4. Indikation
5. Geschlecht
6. Quickwerteinstellung
7. Medikamentöser Zusatztherapie

besteht.

1. Altersverteilung der Patienten mit nichthämorrhagischen Nebenwirkungen und Blutungen

Eine Aufstellung über die Art der Nebenwirkungen und die Anzahl im Verhältnis zum Alter gibt Tabelle 52:

Tabelle 52

Alter der Patient.	unter 20 J	30-39J	40-49J	50-59J	60-69J	über 70J
Anz.der Patienten	5	16	18	21	23	7
Anzahl der Nebenwirk.	-	3	3	4	4	-
%-Anteil	-	18,7	16,7	19,0	17,4	-
Haarausfall	-	2	2	1	3	-
%-Anteil	-	12,5	11,1	4,8	13,0	
Allergische Hautreaktionen-		1	-	2	1	-
%-Anteil	-	6,3	-	9,6	4,3	-
häufige Diarrhoe	-	-	1	1	-	-
%-Anteil	-	-	5,5	4,8	-	-

%-Anteil ist bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Altersgruppe

Aus der Tabelle 52 ist zu ersehen, daß die 3 typischen Nebenwirkungen auf alle Altersgruppen gleichmäßig verteilt sind. Die Altersgruppe mit den wenigsten Patienten unter 29 Jahre und über

70 Jahre beobachteten keine Nebenwirkungen. Dagegen zeigten die Altersgruppen mit höheren Patientenzahlen, daß die Nebenwirkungsraten zwischen 16,7 % bei den 40-49 -jährigen und 19,0 % bei den 50-59-jährigen nur gering voneinander abweichen.

Der Haarausfall, die mit 8,8 % häufigste Nebenwirkung, wurde nur von den Patienten mit den mittleren Altersgruppen angegeben, während die jüngste und älteste Altersgruppe diese Nebenwirkung nicht beobachtete.

In der Patientengruppe über 70 Jahre konnte bei 3 Patienten wegen Alopecie kein Haarausfall bemerkt werden. 2 Patientinnen beobachteten in dieser Altersgruppe Haarausfall, der ihrer Meinung nach aber normal wäre und wohl nicht auf Marcumar^{R} zurückzuführen sei. Diese Einstellung und Situation der Patienten ist sicherlich ein wesentlicher Grund für die geringe Zahl angegebener Nebenwirkungen in der Altersgruppe über 70 Jahre.

Die von den insgesamt 4 Patienten angegebenen Hautreaktionen waren vereinzelte, stecknadelkopfgroße bis erbsengroße Effloreszenzen, überwiegend an den Extremitäten. Sie traten plötzlich auf und bildeten sich spontan wieder zurück. Eine Therapie der Hautreaktionen wurde von keinem Patienten durchgeführt. Die Hautreaktionen zwangen nicht zum Absetzen der Marcumar^{R}-Therapie.

Die Magen-Darm-Beschwerden (Diarrhoe) der Patienten zwangen ebenfalls nicht zum Absetzen der Therapie. Sie wurde von zwei Patienten nur zu Beginn der Therapie bemerkt und dauerten bei einem Patienten 3 Wochen, beim anderen 8 Wochen an. Die Therapie erfolgte mit Lefax^{R} bzw. Kohletabletten.

Aufgrund der hohen Rate an Nebenwirkungen mit fraglicher Beziehung zur Marcumar^{R}-Einnahme, die von den Patienten angegeben wurden, wird in der Tabelle 53 die Häufigkeit der unspezifischen Nebenwirkungen mit dem Alter und der Häufigkeitsangabe aufgeführt.

Tabelle 53

Alter der Pat.	bis 29J	30-39J	40-49J	50-59J	60-69J	üb. 70J
Anzahl der Pat.	5	16	18	21	23	7
Lustlosigkeit	-	-	1	4	-	-
Potenzminderung	-	-	2	1	1	-
Nervosität	-	-	1	2	1	-
Appetitsteigerung	-	-	1	2	1	-
Vergeßlichkeit	-	-	1	-	1	-
Fettige Haut	-	1	-	-	-	-
Brennen am Fuß	-	-	-	1	-	-
Schwielen an Händen	-	-	-	1	-	-
Muskelverstärkung	-	-	-	-	1	-
Frostgefühl	-	-	-	-	-	1
Durstgefühl	-	-	-	-	1	-
Alkoholunverträglichkeit	-	-	1	-	-	-

Auffällig ist in Tabelle 53 die hohe Rate an unspezifischen Nebenwirkungen in den mittleren Altersgruppen, während in den unteren Altersgruppen und der höchsten Altersgruppe nur wenige dieser unspezifischen Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Eine Aufstellung der Patienten mit Blutungskomplikationen im Verhältnis zum Alter zeigt Tabelle 54:

Tabelle 54:

Alter d. Patient.	bis 29 J	30-39 J	40-49J	50-59 J	60-69 J	über 70J	Gesamt	%
Anzahl der Marc. Pat.	5	16	18	21	23	7	90	
Anzahl der Blutungen	-	5	8	10	13	1	37	
%-Anteil in Altersgruppen	-	31,2	44,4	47,6	56,5	14,3	90 Pat. = 100 %	
Nasenbluten	-	2	2	2	3	1	10	11,1
Zahnfleischbl.	-	1	2	2	2	-	7	7,8
Hämatome	-	-	2	3	2	-	7	7,8
Schmierbl. während Menses	-	1	1	1	-	-	3	3,3
Hämaturie	-	-	1	2	2	-	5	5,6
Schleimhaut-blutung Mundbereich	-	1	-	-	1	-	2	2,2
Magen-Darm-Blutung	-	-	-	-	2	-	2	2,2
Massenblutung Arm	-	-	-	-	1	-	1	1,1

Teilt man die 37 beobachteten Blutungsereignisse in Schweregrade nach LECHNER (100) ein, so ergibt sich folgende Tabelle 55:

Tabelle 55:

Alter der Pat.	bis29 J	30-39J	40-49J	50-59J	60-69J	über 70J	total
Anz.der Pat.	5	16	18	21	23	7	90
Leichte Blut.	-	2	7	8	7	1	27
Mittlere Blut-	-	1	1	2	3	-	7
Schwere Blut.	-	-	-	-	3	-	3

Die Tabellen 54 und 55 zeigen deutlich, daß die leichten Blutungen wie Nasen- und Zahnfleischbluten, Hämatome und Schmierblutungen während der Menses am häufigsten auftraten.

Auch die mittelschweren Blutungen wie Hämaturie und Schleimhautblutungen sind relativ gleichmäßig auf alle Altersgruppen verteilt. Ein besonders häufiges Auftreten dieser Blutungen läßt sich in keiner Altersgruppe nachweisen.

Die 3 schweren Blutungsereignisse (Magen-Darm-Blutungen und Massenblutungen) traten dagegen nur in der Altersgruppe 60-69 Jahre auf.
Die Beziehung zwischen häufigerem Auftreten von Blutungen und höherem Lebensalter der Patienten wurde statistisch auf ihre Signifikanz überprüft. Die Auswertung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit. Tabelle 55 wurde in 2 Kontingenztafeln umgewandelt. Eine Tafel prüfte das Lebensalter in Beziehung zu leichten Blutungen, die andere Kontingenztafel prüfte die Beziehung mittelschwerer und schwerer Blutungen im Verhältnis zum Alter. Die Altersklassen 20-29 Jahre, 40-59 Jahre und 60 bis über 70 Jahre wurden zusammengefaßt.

Tafel 1:

17	24	22	63
4	15	8	27
21	39	30	90

$Chi^2 = 2{,}688 < Chi^2\ 0{,}05;\ 2 = 5{,}991$

Tafel 2:

20	36	24	80
1	3	6	10
21	39	30	90

$Chi^2 = 3{,}719 < Chi^2\ 0{,}05;\ 2 = 5{,}991$

Somit konnte bei den eigenen Untersuchungen keine Signifikanz zwischen Blutungskomplikationen und dem Alter der Patienten festgestellt werden.

2. Zusatzerkrankungen und Häufigkeit hämorrhagischer und nichthämorrhagischer Nebenwirkungen

Von den 90 Patienten mit Marcumar^{R}-Einnahme hatten 28 Patienten eine Zusatzerkrankung. Die Beziehung zwischen Zusatzerkrankungen und aufgetretenen Blutungen bzw. Nebenwirkungen unter Marcumar^{R}-Therapie zeigt Tabelle 56:

Tabelle 56

Patienten	keine Zusatzerkrankung	Zusatzerkrankung
90 = 100 %	62 68,9 %	28 31,1 %

Die häufigsten Zusatzerkrankungen sind in Tabelle 57 aufgeführt.

Tabelle 57

	Patienten	Nebenwirkungen	Blutungen
keine Zusatzerkrankung	62 100 %	5 8,6 %	17 27,4 %
Zusatzerkrankung	28 100 %	4 14,3 %	10 35,7 %
Zusatzerkrankungen:			
Zustand nach Herzinfarkt	8 100 %	2 25,0 %	3 37,5 %
Diabetes mellitus	4 100 %	1 25,0 %	1 25,0 %
Hypertonie	4 100 %	1 25,0 %	1 25,0 %
Hypercholesterinämie	3 100 %		1 33,3 %
Übrige	9 100 %		4 44,4 %

9 weitere Zusatzerkrankungen (in Tabelle: übrige) traten je einmal auf, dieses waren:

Hyperurikämie
Gastritis
Asthma bronchiale
Grüner Star
Hypotonie
Bronchitis
Hyperthyreose
Kreislaufbeschwerden
Koronarinsuffizienz

Die Tabelle 56 zeigt, daß Patienten ohne Zusatzerkrankungen weniger Nebenwirkungen und weniger Blutungen aufweisen als Patienten mit Zusatzerkrankungen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen oder Blutungen unter Marcumar^{R}-Therapie wurde durch keine der beobachteten Zusatzerkrankungen beeinflußt.

Von den 3 Patienten mit schweren Blutungen hatten 2 Patienten keine Zusatzerkrankung, während ein Patient mit Magen-Darm-Bluten eine Hypertonie von 180/110 RR hatte.

3. Antikoagulations-Indikationen und Blutungshäufigkeit bzw. Häufigkeit nichthämorrhagischer Nebenwirkungen

Die Beziehung zwischen Indikationen zur Marcumar^{R} Therapie und den aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungen wird in Tabelle 58 dargestellt:

Tabelle 58

	Patienten = 100 %	Nebenwirkungen Anz.	%	Blutungen Anz.	%
Aorta-u.Beckenarterienverschl.	6	-		2	33,3 %
Ober-u.Unterschenkelverschl.	29	3	10,3 %	10	33,3 %
Zustand nach arter. Gefäßrekonstruktion	16	2	12,5 %	5	31,3 %
Supraaortale Gefäße	12	1	8,3 %	4	30,0 %
Becken-u. Beinvenen-Thrombose	23	2	8,7 %	7	30,0 %
Thrombophlebitis	5	1	20,0 %	-	
Zustand nach venöser Gefäßrekonstruktion	3	-		-	
Gesamt-arterielle Indikationen	63	6	9,5 %	21	33,3 %
Gesamt-venöse Indikationen	31	3	9,7 %	6	19,4 %

Der Vergleich von Indikationen zur Marcumar^{R}-Therapie und den aufgetretenen Nebenwirkungen ließ erkennen, daß die Nebenwirkungen bei den einzelnen Indikationen recht unterschiedlich auftraten. Keine Nebenwirkung trat bei Aorten- und Beckenarterienverschlüssen und dem Zustand nach venöser Gefäßrekonstruktion auf. Die höchste Nebenwirkungsquote wurde bei Patienten mit Thrombophlebitis beobachtet, allerdings ist hierbei die geringe Patientenzahl zu berücksichtigen. Annähernd gleich war die Nebenwirkungsrate zwischen Gesamtzahl der arteriellen und venösen Gefäßleiden.

Bei den einzelnen Indikationsgebieten zur Marcumar[R] Therapie und den aufgetretenen Blutungskomplikationen ergaben sich bei den arteriellen Gefäßerkrankungen annähernd gleiche Blutungshäufigkeiten. Bei Thrombophlebitis und Zustand nach venöser Gefäßrekonstruktion, den Indikationsbereichen mit den geringsten Patientenzahlen, traten keine Blutungen auf. Werden aber sämtliche arteriellen Gefäßschäden und venösen Gefäßerkrankungen zusammengefaßt und die aufgetretenen Blutungen ermittelt, zeigt sich bei den arteriellen Erkrankungen eine Blutungskomplikationsrate von 33,3 %, bei den venösen Gefäßschäden dagegen nur von 19,7 %.

4. Dauer der Antikoagulation in Beziehung zu hämorrhagischen und nichthämorrhagischen Nebenwirkungen

Die Dauer der Marcumar[R] Einnahmezeit im Verhältnis zu den Nebenwirkungen und Blutungen zeigt Tabelle 59:

Tabelle 59:

Antikoagulations Dauer	Pat. (100%)	Nebenwirkungen		Blutungen	
1-2 Mon.	5	2	40,0 %	1	20,0 %
3-5 Mon.	5	1	20,0 %	1	20,0 %
6-12 Mon.	10	2	20,0 %	2	20,0 %
1-1 1/2 Jahre	13	2	15,4 %	5	38,5 %
über 1 1/2 Jahre	14	1	7,1 %	5	35,8 %
über 2-2 1/2 Jahre	7	-		2	28,6 %
über 2 1/2-3 J	8	-		3	37,5 %
über 3-4 Jahre	8	1	12,5 %	2	25,0 %
über 4 Jahre	11	-		4	36,4 %
über 7 Jahre	7	-		2	28,6 %
über 10 Jahre	1	-		-	
über 15 Jahre	1	-		-	

Der Vergleich des Zeitraums der Marcumar[R]-Einnahme im Verhältnis zu den Nebenwirkungen läßt erkennen, daß Nebenwirkungen vor allém in den ersten Wochen bzw. Monaten der Marcumar[R]-Behandlung bemerkt wurden. Das Symptom Haarausfall zeigte sich bei 3 Patienten nur innerhalb der ersten 10 Wochen der Marcumar[R]- Therapie, danach nicht mehr.

Die Magen-Darmbeschwerden und allergischen Hautveränderungen traten dagegen häufig erst nach vielen Monaten auf.

Die Blutungen im Verhältnis zum Zeitraum der Marcumar^{R}Einnahme traten ganz unabhängig von der Einnahmedauer auf. Während die Blutungen zu Beginn der Marcumar^{R} Therapie mit 20 % noch recht niedrig lagen, waren nach 1 - 7 Jahren die höchsten Blutungsraten zu verzeichnen. Auffällig ist hier wiederum, daß die höchste Rate an Blutungskomplikationen bei den größten Patientengruppen zu finden sind. Keine bzw. die niedrigsten Blutungsraten wurden bei den kleinsten Patientengruppen beobachtet.

5. Geschlechtsverteilung und hämorrhagische und nichthämorrhagische Nebenwirkungen

Das Verhältnis zwischen Geschlecht sowie Marcumar^{R}-- Nebenwirkungen zeigt folgende Beziehungen:

Tabelle 60:

Geschlecht	Männlich		Weiblich	
Patienten	60		30	
Nebenwirkungen	5	8,3 %	4	13,3 %
Blutungen	18	30,0 %	9	30,0 %

In der Tabelle 60 weichen die Angaben der Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen zwischen Männern und Frauen praktisch nicht voneinander ab. Die höhere Nebenwirkungsrate bei Frauen basiert auf dem Haarausfall, der bei Frauen 60 % aller Nebenwirkungen ausmachte, während bei den Blutungskomplikationen bei Frauen keine Häufung einer Blutung zu verzeichnen war.

Bei Männern zeigte sich keine Häufung einer bestimmten Nebenwirkung bzw. Blutungskomplikation unter Marcumar^{R}-- Therapie.

6. Marcumar^{R}-Dosierung und Quick-Wert-Einstellung in Beziehung zu hämorrhagischen und nichthämorrhagischen Nebenwirkungen

Die Marcumar^{R} Dosis der Patienten im Verhältnis zu den Nebenwirkungen und Blutungen zeigt folgende Korrelation:

Tabelle 61:

	Pat.	Nebenwirkungen	Blutungen
4Tabl/Woche	12 (100%)	1 8,3 %	3 25,0 %
5 " "	11 (100%)	1 9,1 %	3 27,3 %
6 " "	8 (100%)	2 25,0 %	2 25,9 %
7 " "	38(100%)	4 10,5 %	12 31,5 %
11 " "	18 (100%)	1 5,5 %	6 33,3 %
14 " "	2 (100%)	-	1 50,0 %
17 " "	1 (100%)	-	-

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Patientenzahlen und der sehr starken Differenzierung der Marcumar^{R} Dosis pro Woche wurde folgende Tabelle erstellt:

Tabelle 62:

	Pat.	Nebenwirkungen	Blutungen
unter 5 Tabl/Woche	23 (100%)	2 8,7 %	6 26,1 %
6 u. 7 " "	46 (100%)	6 13,0 %	14 30,4 %
über 10 " "	21 (100%)	1 4,8 %	7 33,3 %

Diese Tabelle verdeutlicht, daß Nebenwirkungen in allen 3 Gruppen mit z. T. erheblicher Abweichung aufgetreten sind. Die häufigste Dosierung mit täglich 1 Tablette weist die höchste Rate an Nebenwirkungen auf. Die höchste Dosierung mit 1 1/2 Tabletten Marcumar^{R}pro Tag hat die niedrigste Nebenwirkungsrate.

Bei den Blutungskomplikationen wird in der niedrigsten Dosierung auch die niedrigste Rate an Blutungskomplikationen bemerkt. Die höchste Dosierung von täglich 1 1/2 Tabletten weist gleichzeitig auch die höchste Rate an Blutungskomplikationen auf, während die am häufigsten verordnete Dosierung von täglich 1 Tablette Marcumar^{R} zwischen beiden Werten liegt. Diesen Ergebnissen darf aber keine erhebliche Bedeutung beigemessen werden, da für die Blutungskomplikationen nicht die Höhe der Dosierung sondern die reale Quickwert-Einstellung ausschlaggebend ist.

Die Qualität des Quickwertes im Verhältnis zu den Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen zeigt Tabelle 63:

Tabelle 63:

TPZ	unter 10%	10-15%	16-25%	26-30%	31-35%	über 35%
Patienten	1	3	53	23	6	2
Nebenwirk.	-	-	6	2	1	-
			11,3%	8,7%	16,6%	
Blutungen	-	2	15	7	3	-
		66,7%	28,3%	30,5%	50,0%	

Bei 2 Patienten erfolgte die Thromboplastinzeit-Einstellung mit dem Thrombotest.

Die 4 Patienten mit einem Quickwert unter 15 % gaben an, daß sie sich bei diesem Wert am sichersten und wohlsten fühlen und bei höheren Werten beunruhigt seien, obwohl einer dieser Patienten häufig Nasenbluten beobachtete.

3 Patienten mit einem Quickwert über 30 % zeigten erhebliche Schwankungen in der Thromboplastinzeit-Einstellung.

Nebenwirkungen sind nur in 3 Gruppen mit den höchsten Patientenzahlen und bei Quickwerten von 16 % bis 35 % in recht unterschiedlicher Höhe aufgetreten. Unterhalb des therapeutischen Bereiches wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, während im therapeutischen Bereich eine höhere Nebenwirkungsrate festgestellt wurde als oberhalb des therapeutischen Bereiches.

Bei den Blutungskomplikationen war zu erkennen, daß im therapeutischen Bereich (15-25 %) mit 28,3 % die niedrigste Anzahl an Blutungen bemerkt wurde. Unterhalb des therapeutischen Bereiches betrug die Blutungsrate schon 66,6 % und oberhalb des therapeutischen Bereiches 50 %. Hierbei muß allerdings die geringe Patientenzahl berücksichtigt werden.

Von den 3 Patienten mit schweren Blutungen (Massenblutung rechter Arm, Darmbluten, gastrointestinale Blutung) lag der Quickwert während der Blutung bei 2 Patienten um 15 % und bei einem Patienten um 25 %.

7. Zusatzmedikation und hämorrhagische sowie nichthämorrhagische Nebenwirkungen

Die 90 Marcumar^{R}-behandelten Patienten nahmen neben Marcumar^{R} insgesamt 142 weitere Medikamente ein.

Bei den 59 Patienten ohne Nebenwirkungen und Blutungen fanden sich neben Marcumar^{R} insgesamt 98 weitere Medikamente. Die 9 Patienten mit Nebenwirkungen aber ohne Blutungen kamen zusammen auf 17 weitere Medikamente. 27 Patienten mit Blutungen und ohne Nebenwirkungen nahmen zusammen 37 weitere Medikamente ein.

Eine Einteilung der 59 Marcumar^{R} Patienten ohne Nebenwirkungen und Blutungen nach Menge der täglichen zusätzlichen Medikamente ergibt folgendes Bild:

Tabelle 64:

Anzahl weiterer Medikamente tägl.	KEINE	1	2	3	4	5
Anz. der Patienten	19	13	9	9	5	4
%-Angabe auf 59 Patienten	32,2	22,0	15,3	15,3	8,5	6,8

Die am häufigsten zusätzlich eingenommenen Medikamente waren:

Novodigal^{R}	(Acetyldigoxin)	15 Pat.
Dusodril^{R}	(Naftidrofuryl Hydrogenoxalat)	10 Pat.
Trental^{R}	(Pentoxifyllin)	4 Pat.
Complamin^{R}	(Xantinolnicotinat)	4 Pat.
Lanicor^{R}	(Digoxin)	4 Pat.
Clofibrat^{R}	(Clofibrat)	3 Pat.
Fludilat^{R}	(Bencyclanhydrogenfumarat)	2 Pat.
Valium^{R}	(Diazepam)	2 Pat.
Nitromack^{R}	(Glyceroltrinitrat)	2 Pat.
Euglucon^{R}	(Glibenclamid)	2 Pat.
Modenol^{R}	(Reserpin)	2 Pat.
Optalidon^{R}	(Propyphenazon)	2 Pat.

Außerdem wurden von den Patienten noch insgesamt 46 andere Medikamente einmal täglich eingenommen.

5 Patienten nahmen zusätzlich zum Marcumar® Medikamente ein, bei denen eine Wirkungsverstärkung der Antikoagulantien-Therapie aus der Literatur bekannt ist. Diese Medikamente waren:

Zyloric®	(Allopurinol)
Tagamet®	(Cimetidin)
Tanderil®	(Oxyphenbutazon)
Euthyrox®	(Thyroxin)
Clont®	(Metronidazol)

Von 2 Patienten wurden zum Marcumar® zusätzlich Medikamente eingenommen, die die Antikoagulantienwirkung vermindern. Diese waren:

Tegretal®	(Carbamazepin)
Doriden®	(Glutethimid)

Den 7 Patienten war die Verstärkung bzw. Abschwächung der Antikoagulantienwirkung bei Einnahme dieser Medikamente nicht bekannt. Der Quickwert war bei diesen Patienten während der Untersuchung im Normbereich. Sie hatten unter dieser Zusatztherapie auch keine Quickwertschwankungen bemerkt.

Die 9 Patienten mit Nebenwirkungen unter Marcumar® nahmen während der aufgetretenen Nebenwirkungen folgende Zusatzmedikamente:

Tabelle 65:

Keine	1 Präparat	2 Präparate	3 Präparate	4 Präparate
2	2	1	3	1
22,2 %	22,2 %	11,1 %	33,3 %	11,1 %

Dabei wurden folgende Medikamente eingenommen:

Novodigal®	ß Acetyldigoxin	6 Pat.
Digimerk®	Digitoxin	2 Pat.
Nitrolingual®	Gylceroltrinitrat	2 Pat.
Adalat®	Nifedipin	2 Pat.
Trental®	Pentoxifyllin	2 Pat.
Valium®	Diazepam	1 Pat.
Penicillin®	Phenoxymethylpenicillin Kalium	1 Pat.
Lasix®	Furosemid	1 Pat.

Keines dieser Medikamente beeinflußt die Antikoagulantienwirkung. Die 27 Patienten mit Blutungskomplikationen nahmen während der aufgetretenen Blutungen zum Marcumar^{R} folgende Zusatzmedikamente:

Tabelle 66:

keine	1 Präp.	2 Präp.	3 Präp.	4 Präp.
10	6	5	3	3
37,1 %	22,2 %	18,5 %	11,1 %	11,1 %

Dabei wurden folgende Medikamente eingenommen:

Novodigal^{R}	5 Pat.
Trental^{R}	6 Pat.
Lanitop^{R}	2 Pat.

Außerdem wurden noch 24 weitere Medikamente je einmal von einem Patienten eingenommen.

2 Patienten nahmen Medikamente ein, die laut Literatur die Antikoagulantienwirkung verstärken. Die Medikamente waren:

Cedur^{R}	(Bezafibrat)
Butazolidin^{R}	(Phenylbutazon)

Von 2 Patienten wurden zum Marcumar^{R} zusätzliche Medikamente eingenommen, die die Antikoagulantienwirkung vermindern. Diese Medikamente waren:

Luminal^{R}	(Phenobarbital)
Zentropil^{R}	(Phenytoin)

Daß diese Medikamente den Quick-Wert beeinflussen, wußten die Patienten nicht. Erhebliche Quickwertschwankungen sind den Patienten bisher jedoch nicht aufgefallen.

Keines der von den Patienten eingenommenen Medikamente beeinflußt direkt die Blutgerinnung. Von keinem Patienten wurde Marcumar^{R} gleichzeitig mit den Thrombocytenaggregationshemmern wie Colfarit^{R}, Asasantin^{R}, Anturan 200^{R} eingenommen.

Die am häufigsten zusätzlich eingenommenen Medikamente bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen bzw. Blutungskomplikationen waren Herzglykoside und Gefäßdilatatoren. Die Patienten ohne Nebenwirkungen nahmen nach der Art der Medikamente ähnliche Präparate ein, wie die Patienten mit Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen.

Bei den Patienten ohne Nebenwirkungen wurden 98 zusätzliche Präparate täglich eingenommen. Hiervon können 2 eine Wirkungsabschwächung und 5 eine Wirkungsverstärkung des Marcumars^{R} verursachen.

Die 9 Patienten mit Nebenwirkungen nahmen zusätzlich 17 weitere Präparate ein, von denen kein Medikament die Marcumar^{R}-Wirkung beeinflußt.

Von den 27 Patienten mit Blutungskomplikationen wurden 37 weitere Medikamente eingenommen. Hiervon zeigten 2 eine Verstärkung und 2 eine Abschwächung der Marcumar^{R}-Wirkung.

4.3.2. Acetylsalicylsäure (Colfarit^{R})

4.3.2.1. Indikationen

Von den Thrombocytenaggregationshemmern hat die Acetylsalicylsäure besondere klinische Bedeutung erlangt. Die 128 jetzt nachuntersuchten Patienten nahmen alle den Thrombocytenaggregationshemmer Colfarit^{R} ein. Von den 128 Patienten hatten 117 (91,4 %) Patienten nur eine Indikation zur Colfarit^{R}-Therapie. Bei 11 (8,60 %) Patienten wurden zwei verschiedene Indikationen für die Colfarit^{R}-Therapie angegeben. Indikationen für eine Colfarit^{R} Therapie waren:

1. Arterielle Gefäßverschlüsse		91
Aorta und Becken	12 Pat	
Ober- und Unterschenkel	39 Pat.	
Zustand nach Gefäßrekonstruktion	11 Pat.	
Supraaortale Gefäße	29 Pat.	
2. Venenthrombosen		39
Becken- Beinvenenthrombosen	33 Pat.	
Thrombophlebitis	6 Pat.	
3. Retinale Gefäßverschlüsse		9
Arterielle	5 Pat.	
Venöse.	4 Pat.	

4.3.2.1.1. Compliance

Von den 128 Patienten gaben 120 Patienten (93,7 %) an, das Colfarit^{R} regelmäßig und gewissenhaft einzunehmen, "denn sie wissen um die Bedeutung der Wirkung".

8 Patienten (6,3 %) nahmen Colfarit^{R} recht gleichgültig und unregelmäßig ein, denn sie bemerkten bei Nichteinnahme keine Verschlechterung ihres Krankheitsbildes.

17 Patienten (13,4 %) erklärten, daß sie starke Tablettengegner seien, aber trotzdem die vom Arzt verordnete Menge regelmäßig einnehmen. 3 dieser Patienten reduzierten die vom Arzt verordnete Menge selbständig von 3 x 1 Colfarit^{R} auf 1 x 1. Von diesen 17 Patienten gehörte kein Patient in die Gruppe der 8 gleichgültig einnehmenden Patienten.

4 Patienten (3,1 %) fürchteten sich vor Blutungen oder Nebenwirkungen.

4 Patienten (3,1 %) gaben an, bei Nichteinnahme des Colfarits^{R} eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu beobachten.

8 Patienten (6,3 %) nahmen Colfarit^{R} nur unter stationären Bedingungen in der Klinik und 120 Patienten (93,7 %) zu Hause ein.

4.3.2.2. Acetylsalicylsäuredosierung und Überwachung der Therapie

Die 128 mit Colfarit^{R} behandelten Patienten nahmen Colfarit^{R} in folgenden Tages-Dosen ein:

täglich 3 x 1 Tablette	87 Pat.	67,97 %
täglich weniger	28 Pat.	21,87 %
täglich 3 x 2 Tabletten	13 Pat.	10,16 %

Bei keinem der 128 Patienten wurde Colfarit^{R} mit einem Gerinnungstest überwacht (Retentionstest, PAT).

Für den Besuch beim Hausarzt gaben die Patienten folgende Zeitabstände an:

Tabelle 67:

Zeitabstände	Patienten	%-Verteilung
2 - 4 Wochen	20	15,6
4 - 6 Wochen	30	23,4
6 - 8 Wochen	32	25,0
8 - 12 Wochen	26	20,3
6 Monate	6	4,7
1 x im Jahr	2	1,6
bei Beschwerden	12	9,4

4.3.2.3. Dauer der Therapie

Von den 128 Patienten wurden folgende Angaben zur Dauer der Colfarit^{R}-Therapie gemacht:

Tabelle 68:

Dauer	Patienten	%-Verteilung
unter 14 Tage	4	3,1
15 - 42 Tage	15	11,7
6 Wo. - 3 Mon.	15	11,7
4 - 6 Mon.	17	13,2
7 - 12 Mon.	10	7,8
1 Jahr	11	8,6
1 - 1 1/2 Jahre	19	14,8
über 1,5 - 2 Jahre	6	4,7
über 2 - 3 Jahre	11	8,6
über 3 - 4 Jahre	10	7,8
über 4 - 10 Jahre	9	7,0
17 Jahre	1	0,8

Eine Patientin nahm Colfarit^{R} nur 10 Tage ein und die längste Einnahmedauer betrug bei einem Patienten 17 Jahre, 2 Monate.

Die mittlere Einnahmedauer betrug bei den 128 Patienten 14,53 Monate = 1 Jahr 2 1/2 Monate.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nahmen von den 128 Patienten 56 Patienten (43,3 %) weiterhin Colfarit^{R} ein.

Bei 72 Patienten wurde Colfarit^{R} aus folgenden Gründen abgesetzt:

keine klin. Notwendigkeit mehr	36 Pat.	50,0 %
Nebenwirkungen	24 Pat.	33,3 %
keine therapeut. Wirkung	4 Pat.	5,6 %
zu viele Medikamente	4 Pat.	5,6 %
Umstellung auf Marcumar^{R}	2 Pat.	2,8 %
Tablettengegner	1 Pat.	1,4 %
Angst vor Nebenwirkungen	1 Pat.	1,4 %

Die Absetzung des Colfarits^{R} wurde veranlaßt durch:

Hausarzt	30 Pat.	41,7 %
Facharzt	10 Pat.	13,9 %
Klinik	25 Pat.	34,8 %
aus eigenem Ermessen (selbst)	7 Pat.	9,7 %

4.3.2.4. Beobachtete Nebenwirkungen unter ASS

4.3.2.4.1. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen

Von den 128 Patienten, die Colfarit^{R} eingenommen haben, bemerkten:
68 Patienten (53,1 %) keine Nebenwirkungen bzw. Blutungen
60 Patienten (46,9 %) Nebenwirkungen oder schnell auftretende, leichte Blutungen

Insgesamt wurden von den 60 Patienten 88 Nebenwirkungen genannt. Von diesen 88 insgesamt angegebenen Nebenwirkungen sind 64 sog. typische Colfarit^{R}-Nebenwirkungen, die auch in der Literatur beschrieben wurden und in den bisher durchgeführten Studien aufgetreten sind.
Bei Berücksichtigung dieser 64 typischen Colfarit^{R}-Nebenwirkungen auf die 128 Patienten ergibt sich folgende Rate an Nebenwirkungen unter Colfarit^{R}-Therapie:

72 Patienten (56,25 %) keine Nebenwirkungen
56 Patienten (43,75 %) Nebenwirkungen

Somit wurden bei den 56 Patienten mit Nebenwirkungen 64 Nebenwirkungen mit 4 verschiedenen Symptomen angegeben. Diese 64 Nebenwirkungen teilen sich folgendermaßen auf:
Tabelle 69:

1. Magen-Darm-Beschwerden	48 Pat.
2. leichte Hämatome	8 Pat.
3. Effloreszenzen	5 Pat.
4. Allergie	3 Pat.

Die mit weitem Abstand am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Magen-Darm-Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Sodbrennen und Magenkrämpfen. Diese Nebenwirkungen unter Colfarit^{R}-Therapie wurden in der Literatur ständig als wesentliche Begleiterscheinungen erwähnt. Auch in den analysierten Studien wurden die Magen-Darm-Beschwerden ständig beobachtet.

Von den 56 Patienten, die Nebenwirkungen beobachteten, klagten 48 Patienten (85,7 %) über Magen-Darm-Beschwerden, das sind 37,5 % aller 128 Patienten. Bei Differenzierung der Magen-Darm-Beschwerden wurden von den Patienten Sodbrennen, Übelkeit und Erbrechen, Völlegefühl, Druck, Magenkrämpfe und Appetitlosigkeit angegeben. Häufig traten mehrerer dieser Symptome bei einem Patienten auf. Zur Übersicht werden die von den Patienten genannten differenzierten Magen-Darm-Beschwerden zwar aufgeführt, aber in der weiteren Diskussion jedoch nur als ein Symptom unter Magen-Darm-Beschwerden besprochen.

Die 56 Patienten mit Nebenwirkungen gaben insgesamt 4 verschiedene typische Colfarit^{R}-Nebenwirkungen an. Nach Häufigkeit zusammengestellt, in Prozentangaben zu der Gesamtzahl der Patienten ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 70:

	128 Patienten (100 %)
1. Magen-Darm Beschwerden	48 Patienten (37,5 %)
davon:	
Sodbrennen	16 Patienten (12,5 %)
Übelkeit-Erbrechen	12 Patienten (9,3 %)
Magenkrämpfe	10 Patienten (7,8 %)
Völlegefühl, Druck	8 Patienten (6,3 %)
Appetitlosigkeit	2 Patienten (1,6 %)
2. Blutungen, Hämatome	8 Patienten (6,3 %)
3. Hauteffloreszenzen	5 Patienten (3,9 %)
4. Allergie	3 Patienten (2,3 %)

Von 8 Patienten (6,3 %) wurde häufigeres Auftreten von Hämatomen und leichte Blutungen angegeben. Dabei traten diese Symptome in folgender Häufigkeit auf:

1. häufiger Hämatome	5 Patienten (3,9 %)
2. häufiger Nasenbluten	2 Patienten (1,6 %)
3. häufiger Zahnfleischbluten	1 Patient (0,8 %)

Die 5 Patienten mit häufig auftretenden Hämatomen beobachteten schon bei geringem Druck oder Schlag gegen die Haut das Auftreten von Hämatomen. Diese Begleiterscheinungen bei Colfarit^{R}-Einnahme werden in der Literatur nicht als spezifische Nebenwirkungen beschrieben. Da in den meisten Studien das Auftreten von Hämatomen und leichten Blutungen nicht, in anderen Studien jedoch erwähnt wird, werden diese Symptome in den Übersichtstabellen aufgeführt und bleiben in der weiteren Diskussion berücksichtigt.

Als weitere Nebenwirkungen der Colfarit^{R}-Therapie wurden von den Patienten das Auftreten von Hauteffloreszenzen und eine allergische Hautreaktion genannt. Diese immer wieder in der Literatur als mögliche auftretende Nebenwirkung beschriebenen Reaktionen konnten auch in den analysierten Studien beobachtet werden.

Eine Allergie trat bei 3 Patienten auf. Am 2. Therapietag kam es bei den Patienten mit einer Dosierung von 3x1 Tabl./Tag zu einer Quaddelbildung und Hautrötung am ganzen Körper vor allem am Stamm. Diese Nebenwirkung zwang sofort zum Absetzen der Therapie.

5 Patienten gaben an, daß es seit Colfarit^{R}-Einnahme unabhängig von der Einnahmedauer bei der Dosierung von 1,5 g/Tag in unregelmäßigen Zeitabständen (2 Wochen - 3 Monate) häufig zu einzelnen Effloreszenzen ("Pickeln") kam, die nach 3-7 Tagen oft spontan teils durch Reduzierung der Dosierung wieder verschwanden. Bei der Untersuchung konnte nur einer dieser 5 Patienten einige Effloreszenzen am Körper nachweisen.

Folgende Nebenwirkungen, die von den Patienten mit Colfarit^{R} Therapie in Zusammenhang gebracht wurden, wurden in der Literatur bisher weder beschrieben noch beobachtet.

1.	Brust-Fuß-Rücken-Armschmerzen	4 x
2.	Lustlosigkeit, Schwäche	4 x
3.	Nervosität	4 x
4.	Haarausfall	3 x
5.	Schwindel	2 x
6.	Hautschuppung	3 x
7.	Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit	2 x
8.	Durchfall	1 x
9.	Gefühl der Blutleere	1 x

Diese unspezifischen Nebenwirkungen werden in der weiteren Untersuchung nicht mehr berücksichtigt.

Die 64 typischen Colfarit^{R}-Nebenwirkungen teilen sich bei den 56 Patienten folgendermaßen auf. Es bemerkten:

48 (85,7 %) Patienten nur eine Nebenwirkung
8 (14,3 %) Patienten zwei Nebenwirkungen

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nahmen von den 56 Patienten mit beobachteten Nebenwirkungen 32 Patienten Colfarit^{R} ein. Bei 24 Patienten zwangen die Nebenwirkungen zum Absetzen der Colfarit^{R}-Therapie.

4.3.2.4.2. Korrelation von Patienten und Behandlungsparametern zu Nebenwirkungen unter ASS

Bei den 128 Patienten mit Colfarit^{R}-Therapie wurde jetzt untersucht, ob eine Beziehung zwischen den aufgetretenen Nebenwirkungen und:

1. dem Alter der Patienten
2. der täglichen Dosierung
3. der Dauer
4. dem Geschlecht
5. der Indikation
6. der Zusatzerkrankung
7. der medikamentösen Zusatztherapie

besteht.

1. Beziehungen zwischen Nebenwirkungen und Altersstruktur der Patienten

Tabelle 71 zeigt die von den 56 Patienten bemerkten spezifischen Nebenwirkungen im Verhältnis zu der Gesamtpatientenzahl und der Altersgruppe.

Tabelle 71:

Alter	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit Neben-wirkungen	% der Neben-wirkungen auf Altersgruppe	Nebenwirkungen zur Gesamt-patientenzahl 128 Pat. = 100 %
Unter 20 J	2 (100%)	-	-	-
21 - 29 J	10 (100%)	3	33,3 %	2,3 %
30 - 39 J	18 (100%)	9	50,0 %	7,0 %
40 - 49 J	16 (100%)	8	50,0 %	6,3 %
50 - 59 J	29 (100%)	15	51,7 %	11,7 %
60 - 69 J	38 (100%)	15	39,5 %	11,5 %
über 70 J	15 (100%)	6	40,0 %	4,7 %

Die mittleren Altersgruppen 30-59 Jahre bemerkten mit ca 50 % eine wesentlich höhere Anzahl an Nebenwirkungen als die jüngeren (unter 29 Jahre) und höheren Altersgruppen (über 60 Jahre).

Tabelle 72 zeigt die Verteilung der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 72:

Alter der Patienten	20-29J	30-39J	40-49J	50-59J	60-69J	über 70J
Anz. der Patienten	10	18	16	29	38	15
Anz. der Nebenwirk.	4	12	10	19	15	4
Hämatome	-	2	2	3	1	-
Allergische Hautreaktionen	-	1	1	-	1	-
Hauteffloreszenzen	2	-	-	2	1	-
Magenbeschwerden	2	9	7	14	12	4

Auffällig ist die hohe Nebenwirkungsrate der Magenbeschwerden in der Altersgruppe 50 - 59 Jahre und 30 - 39 Jahre im Verhältnis zu der Patientenzahl. Die Höhe der Colfarit^{R}-Dosis bleibt dabei unberücksichtigt.

In der folgenden Tabelle 73 werden sämtliche unspezifischen von den Patienten angegebenen Nebenwirkungen im Verhältnis zum Alter aufgeführt. In der weiteren Diskussion und Untersuchung werden diese 24 unspezifischen Nebenwirkungen, die von den Patienten mit Colfarit^{R}-Therapie in Zusammenhang gebracht wurden, nicht mehr berücksichtigt.

Tabelle 73:

Alter	unspezifische Nebenwirkungen	Häufigkeit
20-29 J	Brustschmerz, kalter Schweiß	1x
30-39 J	lustlos, schlapp, leicht erregbar	2x
	aufgeregter, nervöser	2x
40-49 J	Schwindel	1x
	Hautschuppung,	2x
	Haarausfall	1x
50-59 J	schlapp, schwach, aggressiv	2x
	Armschmerzen	1x
	Konzentrationsschwäche	1x
	Hautschuppung	1x
	Rückenschmerzen	1x
	Schwindel	1x
	Gefühl der Blutleere	1x
60-69 J	Vergeßlichkeit	1x
	Gedächtnisschwäche, Schweiß	1x
	Durchfall	1x
	Haarausfall	2x
	nervöser, aufgeregter	1x
	Fußschmerzen	1x
über 70 J	-	

Die beiden Gruppen mit den höchsten Raten an unspezifischen Nebenwirkungen zeigen zugleich auch die höchste Angabe an spezifischen Nebenwirkungen. Auffällig ist, daß in der Gruppe der über 70-jährigen kein unspezifisches Symptom genannt wird, wodurch der Verdacht erhärtet wird, daß die Patienten in dieser Altersklasse evtl. aufgetretene Veränderungen als altersphysiologisch beurteilen bzw. die Sensibilität der Beobachtung auf Nebenwirkungen geringer ist, als bei jüngeren Patienten.

2. Beziehung zwischen Dosierung und Nebenwirkungen

Die Beziehung von Nebenwirkungen zur Colfarit^{R}-Dosis zeigt Tabelle 74.

Tabelle 74:

Dosis tägl.	Patienten	Nebenwirkungen	% der Nebenwirkungen zur Altersgruppe
1x1 (0,5g)	4	1	25,0
2x1 (1,0g)	24	9	37,5
3x1 (1,5g)	87	41	47,1
3x2 (3,0g)	13	5	38,5

Die niedrigste Colfarit^{R}-Dosis, pro Tag 0,5g, zeigt auch die wenigsten Nebenwirkungen. Bei höherer Tagesdosis als 0,5 g Colfarit^{R} tritt schon eine höhere Rate an Nebenwirkungen auf. Auffallend ist, daß die am weitaus häufigste Verordnung von 1,5 g ASS/Tag die höchste Nebenwirkungsrate hat, während die höchste Colfarit^{R}-Tagesdosis mit 3,0 g die zweitniedrigsten Nebenwirkungen aufzuweisen hat. Die 3 Patienten, die eine Allergie bemerkten, erhielten alle 1,5 g ASS pro Tag. Bei 3 Patienten wurde die Dosis wegen Nebenwirkungen von 1,5 g ASS auf 1,0 g ASS/Tag reduziert. Danach waren die Nebenwirkungen zwar nicht ganz ausgeblieben, aber angeblich doch nicht mehr so stark und häufig wie vorher.

3. Beziehung zwischen Dauer der ASS-Therapie und Nebenwirkungen

Tabelle 75 gibt Auskunft über die Dauer der Einnahme und die aufgetretenen Nebenwirkungen.

Tabelle 75:

Dauer	Patienten	Nebenwirkungen absol.	%
unter 14 Tage	4	3	75,0
15 - 42 Tage	15	8	53,3
6 Wo - 3 Mon.	15	8	53,3
4 - 6 Mon.	17	8	47,0
7 - 12 Mon.	10	5	50,0
genau 1 Jahr	11	5	45,5
über 1 J-1 1/2 J	19	9	47,4
über 1 1/2 - 2 J	6	3	50,0
über 2 - 3 Jahre	11	3	27,2
über 3 - 4 Jahre	10	3	33,3
bis 10 Jahre	9	3	33,3
17 Jahre	1	-	0

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß in den ersten 3 Gruppen mit einer Einnahmedauer bis zu 3 Monaten, die Nebenwirkungsrate höher ist, als in allen anderen Gruppen. Eine recht ausgeglichene Nebenwirkungsrate zeigt dann die Einnahmegruppe von 4 Monaten bis zu 2 Jahren, während bei einer Einnahmedauer über 2 Jahre die niedrigste Nebenwirkungsrate liegt.

Bei den 9 Patienten, die über 2 Jahre Colfarit^{R} einnahmen und Nebenwirkungen angaben, handelt es sich um klinisch geringfügige Veränderungen, wie vermehrte Hämatome, leichte Effloreszenzen und geringe Magenbeschwerden.

Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate in den ersten 3 Monaten erfolgt auch bei diesen Patienten die weitaus häufigste Beendigung der Colfarit^{R}-Therapie wegen Nebenwirkungen.

4. Beziehung zwischen Geschlecht und Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle 76 ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Verhältnis zum Geschlecht dargestellt.

Tabelle 76:

Geschlecht	Patienten	Nebenwirkungen	%-Angabe
Männer	72 56 %	31	43,1
Frauen	56 44 %	25	44,6

Die Tabelle zeigt, daß in der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Männern und Frauen kein Unterschied besteht. Auch die aufgetretenen Nebenwirkungen waren bei Männern und Frauen ziemlich gleichmäßig verteilt, so daß sich weder bei Männern noch bei Frauen eine geschlechtsspezifische Häufung einer bestimmten Nebenwirkung erkennen ließ.

5. Beziehung zwischen Indikationen zur Colfarit^{R}-Therapie und Nebenwirkungen

Tabelle 77 zeigt die Colfarit^{R}-Nebenwirkungen bei den verschiedenen Indikationsbereichen:

Tabelle 77:

	Patienten=100%	Nebenwirkungen	%
Aorten- u. Beckenarterienverschl.	12	5	41,7
Ober- u. Unterschenkel-arterienverschluß	39	13	33,3
Zustand nach Gefäßrekonstruktion	11	4	36,4
Verschl. supraaortaler Gefäße	29	14	48,3
Arter. retinale Gefäßverschlüsse	5	2	40,0
Becken-u. Beinvenenthrombose	33	15	45,5
Thrombophlebitis	6	2	33,3
Venöse retinale Gefäßverschlüsse	4	1	25,0
Sämtliche arteriellen Gefäßverschl.	96	38	39,6
Sämtliche venösen "	43	18	41,9

Die Nebenwirkungen treten bei allen Indikationsbereichen in annähernd gleichem Maße auf. Lediglich bei den venösen retinalen Gefäßverschlüssen sind die Nebenwirkungen etwas geringer als bei den übrigen Indikationen. Auch zwischen den gesamten arteriellen und venösen Indikationen und den aufgetretenen Nebenwirkungen war kein Unterschied vorhanden, so daß sich eine Beziehung zwischen Indikationen zu Colfarit^{R} und aufgetretenen Nebenwirkungen nicht nachweisen läßt.

6. Beziehung zwischen Zusatzerkrankungen und Nebenwirkungen unter ASS-Therapie

Tabelle 78 zeigt, ob zusätzliche Erkrankungen der Patienten einen Einfluß auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Colfarit^{R}-Therapie haben:

Tabelle 78:

	Patienten = 100 %	Nebenwirkungen	%
keine Zusatzerkrankung	86	38	44,2
Zusatzerkrankung	42	18	42,9
Zusatzerkrankung	Patienten	keine NW	NW
Diabetes mellitus	10	7 (70%)	3 (30%)
Hypertonie	16	12 (75%)	4 (25%)
Herzinsuffizienz Herz-Kreislauf Störungen	12	8 (66,6%)	4 (33,3%)
Kopfschmerzen (vor Therapie)	5	3 (60%)	2 (40%)
Hypotonie	4	3 (75 %)	1 (25%)
Übrige	10	6 (60%)	4 (40%)

Die Erkrankungen unter Übrige waren:

Hyperuricämie	2 x	Grüner Star	1 x
Hypercholesterinämie	2 x	Asthma	1 x
M. Parkinson	1 x	Bronchitis	1 x
Polyglobulie	1 x	Hypertriglyceridämie	1 x

Von den 128 Patienten hatten 86 Patienten keine und 42 Patienten eine oder mehrere Zusatzerkrankungen. Die 42 Patienten kamen auf insgesamt 56 Zusatzerkrankungen mit 12 verschiedenen Krankheitsbildern. Tabelle 78 zeigt, daß die Nebenwirkungen bei Patienten mit und ohne Zusatzerkrankungen annähernd gleich sind.

Die 3 Colfarit^{R} allergischen Hautreaktionen traten zweimal bei Patienten ohne Zusatzerkrankung auf und einmal bei zusätzlicher Hypertonie. Die höchste Nebenwirkungsrate mit 40 % wurde bei Kopfschmerzen, die niedrigste bei Hypertonie und Hypotonie mit 2,5 % beobachtet.

Keine Zusatzerkrankung zeigte eine auffallend hohe Nebenwirkungsrate, so daß eine Beziehung zwischen Zusatzerkrankungen und aufgetretenen Nebenwirkungen unter ASS-Therapie in der eigenen Untersuchung nicht erkennbar ist.

7. Beziehung zwischen medikamentöser Zusatztherapie und Nebenwirkungen

Die 128 Patienten unter Colfarit^{R}-Medikation nahmen zusätzlich zum Colfarit^{R} insgesamt täglich 251 Medikamente ein.

Von 34 Patienten wurde nur Colfarit^{R} eingenommen. 94 Patienten nahmen neben Colfarit^{R} weitere zusätzliche Medikamente ein. Die 56 Patienten mit Nebenwirkungen erreichten zusammen 131 Medikamente. 10 dieser 56 Patienten nahmen zum Colfarit^{R} keine weiteren Medikamente. 46 Patienten erhielten neben Colfarit^{R} weitere zusätzliche Medikamente.

Die 72 Patienten ohne Nebenwirkungen kamen zusammen auf 120 Medikamente. Davon erhielten 24 Patienten kein weiteres Medikament und 48 Patienten neben Colfarit^{R} zusätzlich weitere Medikamente.

Die 3 Patienten mit Allergie nahmen zusätzlich keine weiteren Medikamente.

Die Einteilung der 128 Colfarit^{R}-Patienten nach der Anzahl der täglich zusätzlichen Medikamenteneinnahme ergibt folgendes Bild:

Tabelle 79:

	Patienten	%-Angabe
keine weiteren Medikamente	34	26,6
ein anderes Medikament	17	13,3
2 andere Medikamente	29	22,7
3 andere Medikamente	26	20,3
4 andere Medikamente	14	10,9
5 andere Medikamente	6	4,7
6 andere Medikamente	2	1,6

Von den 56 Patienten, die Nebenwirkungen unter Colfarit^{R} bemerkten, wurden folgende zusätzliche Tabletteneinnahmen angegeben:

Tabelle 80:

	Patienten	%-Angabe
keine weiteren Medikamente	10	17,9
ein weiteres Medikament	7	11,7
2 weitere Medikamente	12	20,0
3 weitere Medikamente	14	23,3
4 weitere Medikamente	9	15,0
5 weitere Medikamente	2	3,3
6 weitere Medikamente	2	3,3

Die 72 Patienten ohne Colfarit^{R}-Nebenwirkungen nahmen zusätzlich folgende Tablettenmengen ein:

Tabelle 81:

	Patienten	%-Angabe
keine weiteren Medikamente	24	33,3
1 anderes Medikament	10	14,7
2 andere Medikamente	17	25,0
3 andere Medikamente	12	17,6
4 andere Medikamente	5	7,4
5 andere Medikamente	4	5,8
6 andere Medikamente	-	-

Bei Vergleich von Tabelle 80 und 81 läßt sich ein Einfluß der Zusatzmedikation nicht wahrscheinlich machen.

Die 72 Patienten ohne Colfarit^{R}-Nebenwirkungen nahmen neben Colfarit^{R} täglich 51 verschiedene Medikamente ein. Am häufigsten eingenommen wurden:

Novodigal^{R} (Acetyldigoxin)	26 Patienten
Dusodril^{R} (Naftidrofurylhydrogenoxalat)	12 Patienten
Trental^{R} (Pentoxifyllin)	9 Patienten
Lanitop^{R} (Metyldigoxin)	4 Patienten
Isoptin^{R} (Verapamil- HCl.)	4 Patienten
Aldactone^{R} (Spironolacton)	4 Patienten
Euglucon^{R} (Glibenclamid)	4 Patienten
Nitrolingual^{R} (Glyceroltrinitrat)	3 Patienten
Briserin^{R} (Reserpin + Clopamid)	3 Patienten
Modenol^{R} (Reserpin + Raubasin)	2 Patienten
Caprinol^{R} (Reserpin + Methyldopa + Mefrusid)	2 Patienten
Adelphan^{R} (Reserpin + Dihydralazinsulfat)	2 Patienten
Bleminol^{R} (Allopurinol)	3 Patienten
Zyloric^{R} (Allopurinol)	3 Patienten
Dihydergot^{R} (Dihydroergotaminmethansulfat)	2 Patienten
Adalat^{R} (Nifedipin)	2 Patienten
Valium^{R} (Diazepam)	2 Patienten
Bisolvon^{R} (Bromhexin)	2 Patienten
Insulin^{R} (Insulin)	2 Patienten
Digimerck^{R} (Digitoxin)	2 Patienten
Esidrix^{R} (Hydrochlorothiazid)	2 Patienten

Außerdem wurden 29 weitere andere Medikamente je einmal täglich eingenommen.

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente zum Colfarit^{R} waren Herzglykoside und Gefäßdilatatoren. Kein von den Patienten zusätzlich eingenommenes Medikament beeinflußt nach der Literatur direkt die Blutgerinnung.

Insgesamt wurden von den 56 Patienten mit Nebenwirkungen 131 verschiedene Medikamente täglich eingenommen. Die am häufigsten neben Colfarit^{R} eingenommenen Medikamente waren:

Novodigal^{R} (Acetyldigoxin)	17 Patienten
Dusodril^{R} (Naftidrofurylhydrogenoxalat)	8 Patienten
Lanitop^{R} (Metyldigoxin)	8 Patienten
Trental^{R} (Pentoxifyllin)	6 Patienten
Dihydergot^{R} (Dihydroergotaminmethansulfat)	5 Patienten
Isoptin^{R} (Verapamil-HCl.)	4 Patienten
Aldactone^{R} (Spironolacton)	3 Patienten
Euglucon^{R} (Glibenclamid)	3 Patienten
Modenol^{R} (Reserpin + Raubasin)	3 Patienten
Nitrolingual^{R} (Glyceroltrinitrat)	2 Patienten
Stutgeron^{R} (Cinnarizin)	3 Patienten
Briserin^{R} (Reserpin)	2 Patienten
Digimerck^{R} (Digitoxin)	2 Patienten
Presinol^{R} (Methyldopa)	2 Patienten
Defluina^{R} (Raubasin)	2 Patienten
Persumbran^{R} (Dipyridamol + Oxazepam)	2 Patienten
Zyloric^{R} (Allopurinol)	2 Patienten

Außerdem wurden 54 weitere andere Medikamente je 1 x täglich eingenommen.

4.4. Diskussion

Es wird zunächst über Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen bei Langzeittherapie mit Marcumar^{R} im angiologischen Krankengut anhand von 90 untersuchten Patienten berichtet. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der 90 Patienten betrug 30,7 Monate, das Durchschnittsalter 52,5 Jahre. Von den 90 untersuchten Patienten bemerkten:

59 Patienten (65,6 %) keine Nebenwirkungen und Blutungen
31 Patienten (34,4 %) Nebenwirkungen oder Blutungen

Von diesen 31 Patienten mit Nebenwirkungen zeigten:

4 Patienten (4,4 %) Nebenwirkungen
22 Patienten (24,4 %) Blutungen
5 Patienten (5,6 %) Nebenwirkungen und Blutungen

Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren:

1. Haarausfall	8,8 %
2. Effloreszenzen	4,4 %
3. häufig Diarrhoe	2,2 %

Diese Nebenwirkungen werden auch in der Literatur (44,86, 94, 137) als spezifische Nebenwirkungen bezeichnet, die unter Marcumar^{R}-Therapie auftreten können.

Allergien oder völlige Marcumar^{R}-Unverträglichkeit unter Marcumar^{R}-Therapie zeigten sich nicht. Die in der Literatur selten beschriebene Hautnekrose trat nicht auf. Zahlreiche von den Patienten angegebene Begleiterscheinungen unter Marcumar^{R} Therapie wurden weder in der Literatur noch in den analysierten Studien als Marcumar^{R}-Nebenwirkungen beschrieben. Diese unspezifischen Begleiterscheinungen bei Marcumar^{R}-Therapie wurden in der weiteren Untersuchung nicht berücksichtigt.

Hämorrhagische Komplikationen sind die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Antikoagulantien-Therapie auftreten. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren bei der eigenen Untersuchung:

1. häufiger Nasen- und Zahnfleischbluten
2. Hämaturie
3. Schmierblutungen bei der Regel
4. Schleimhautblutung im Mundbereich
5. Massenblutung im Arm
6. gastrointestinale Blutungen
7. Darmbluten

Die in der Literatur (5, 3, 23, 70, 94, 150, 171) immer wieder beobachteten Blutungen in das Zentralnervensystem und in die Nebennieren (220) wurden nicht beobachtet.

Tabelle 82 vergleicht die in den eigenen Untersuchungen aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungen mit denen aus Studien und der Literatur.

Tabelle 82:

Vergleich der Nebenwirkungen aus Studien und Literatur mit den eigenen Werten
Angaben in %

Studie	Benda und Kösel (18)	Schlag und Schadenböck (176)	Riedler Flora Hussl (164)	Kubicek und Praschl (97)	Eigene Befunde	zusätzliche Angaben zur Häufigkeit in der Literatur
Veröffentlicht	1968	1968	1972	1976	1979	
Anzahl der Patienten	57	400	275	316	90	
Medikament	Marcumar®	Sintrom®	Sintrom®	Marcumar®	Marcumar®	Marcumar®
Einnahmedauer Monate	42	6	22	21	30	
Alter der Patienten	63,5Jahre	keine Angabe	60 Jahre	50 Jahre	52,5 Jahre	
Magen-Darm-Beschwerden	3,5	2			2,2	selten
Hautreaktionen Effloreszenzen					4,4	selten
Haarausfall					8,8	bis 40 % Raff und Niebauer (154) 4-5 % Marx(123)
Blutungen					30,0	0,8-46 % Tertsch und Preusser (203)
Hämatome, Blutungen im Wundgebiet		5,6	2,2	5,7	7,8	
Hämaturie Melaena Hämatemesis	3,5 1,8 1,8	2,3 1,5 1,3	4,7 2,2 0,7	8,9 2,5 2,8	5,6	keine Literaturangaben
Hirnblutungen		1,8	0,6			0,1-1 % Tertsch und Preusser (203) 0,01-01, % Angstwurm und Fricke (6) 1,8 % Askey (8)
Gastrointestinale Blutungen					2,2	3,4 Askey (8)

Die Tabelle zeigt, daß die Nebenwirkungen und Blutungen unter Marcumar^{R} in der eigenen Untersuchung meistens höher liegen als in den Studien.

Der Haarausfall wurde bei der eigenen Untersuchung in 8,9 % beobachtet, während er in den anderen Studien überhaupt nicht aufgetreten ist bzw. nicht registriert wurde.

Wie auch in der Literatur (86) beschrieben, trat er bei den 8 Patienten zu Beginn der Marcumar^{R} Therapie auf und ließ bald wieder nach. Bei keinem Patienten wurde Haarausfall länger als 1 Jahr beobachtet. Kein Patient zeigte eine Allopecia totalis.

Die Häufigkeitsangabe über Haarausfall in der Literatur schwankt erheblich. Während RAFF und NIEBAUER (154) der Meinung sind, daß der Haarausfall zu Beginn der Marcumar^{R} Therapie bei den Patienten in bis zu 40 % auftreten kann, nennt MARX (123) einen Haarausfall bei 4 -5 % der Patienten. Ein Patient gab in der eigenen Untersuchung an, daß nach anfänglichem Haarausfall das Haarwachstum üppiger sei als vorher. Auch JAENECKE (86) beschrieb diese seltsame Beobachtung, die aber zu den Ausnahmen gehören.

Das Auftreten von Hautreaktionen wurde in den analysierten Studien von KUBICEK und PRASCHL (97), RIEDLER et al (164), SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) und BENDA und KÖSEL (18) nicht festgestellt. In der Literatur fand sich keine Häufigkeitsangabe. Lediglich JAENECKE (86) betont, daß Hautreaktionen sehr selten auftreten. Die eigene Untersuchung ergab ein Auftreten von Effloreszenzen bei 4,4 % der Patienten.

Die Magen-Darm Beschwerden liegen bei den eigenen Untersuchungen mit 2,2 % zwischen den Studien SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) mit 2 % und BENDA und KÖSEL (18) mit 3,5 %. JAENECKE (86) erwähnt auch hier, daß diese Nebenwirkungen zu den Seltenheiten gehören.

Im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen wurden in den Studien von BENDA und KÖSEL (18) KUBICEK und PRASCHL (97), RIEDLER et al (164) und SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) keine Angaben über Häufigkeit von Blutungskomplikationen gemacht.

Mit 30 % liegt die Blutungshäufigkeit in den eigenen Untersuchungen im mittleren Bereich der Blutungshäufigkeitsangabe von TERTSCH und PREUSSER (203), die das Auftreten von Blutungen unter Marcumar^{R} Therapie mit 0,8 - 46 % beschrieben. Andere Autoren wie THIES (207), ROOS (167), DEUTSCH (43), geben dagegen wesentlich niedrigere Raten an Blutungskomplikationen an. Würde man die leichten Blutungen wie häufiger auftretende Nasen- und Zahnfleischblutungen, verlängerte Blutungen bei der Regel wie LECHNER (100) es meint, nicht als Blutungskomplikationen im eigentlichen Sinne verstehen und diese aufgetretenen Blutungskomplikationen unberücksichtigt lassen, würde die Häufigkeit der Blutungskomplikationen bei den eigenen 90 Patienten 11,2 % betragen.

Auffällig ist die hohe Komplikationsrate von Hämatomen in der eigenen Untersuchung mit 7,8 % gegenüber den in Tabelle 82 aufgeführten Studien, die unter 6 % liegen. Auch hier ist LECHNER (100) der Meinung, daß Hämatome nicht als Blutungskomplikationen im eigentlichen Sinne zu verstehen sind. In der Literatur konnte keine Häufigkeitsangabe über aufgetretene Hämatome als Nebenwirkung unter Marcumar^{R} Therapie gefunden werden.

Die Hämaturie in der eigenen Untersuchung liegt mit 5,6 % unterhalb der Häufigkeitsangabe der KUBICEK und PRASCHL (97) Studie mit 8,9 %, aber über den Angaben der Studien von BENDA und KÖSEL (18) mit 3,5 %, RIEDLER et al (164) mit 4,7 % und SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) mit 2,3 %. In der Literatur war keine Häufigkeitsangabe über das Auftreten von Hämaturie unter Marcumar^{R} Therapie festzustellen.

Melaena und Hämatemesis wurden in den Studien (18, 97, 164, 176) mit einer Häufung von 0,7 bis 2,8 % beobachtet. Beide Symptome sind in der eigenen Untersuchung nicht aufgetreten. Eine Häufigkeitsangabe in der Literatur konnte über Melaena und Hämatemesis unter Marcumar^{R} Therapie nicht gefunden werden.

Während in der eigenen Untersuchung keine zerebrale Blutung beobachtet wurde, trat bei RIEDLER et al (164) in 1,8 % und bei KUBICEK und PRASCHL (97) in 0,6 % eine Hirnblutung auf. In der Literatur schwanken diese Angaben über zerebrale Blutungen unter Marcumar^{R} Therapie erheblich. ANGSTWURM und FRICKE (6) berichten über zerebrale Blutungen unter Antikoagulantien-Therapie in 0,01-0,1 %, TERTSCH und PREUSSER (203) in 0,1-1 % und ASKEY (8) sogar in 1,8 %.

In der eigenen Untersuchung sind bei 2,2 % der Patienten unter Marcumar[R] Therapie gastrointestinale Blutungen aufgetreten. Die 4 Studien gaben keine gastrointestinalen Blutungen an. ASKEY (8) nennt als Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen unter Marcumar[R]-Therapie 3,4 %.

Die Dauer der Marcumar[R] Einnahme im Verhältnis zu den Nebenwirkungen zeigt bei den eigenen Untersuchungen, daß Nebenwirkungen in allen Altersklassen ganz unterschiedlich auftreten. Die Nebenwirkungen wurden oft schon nach kurzer Einnahmedauer bemerkt, traten manchmal aber auch erst nach Monaten auf.

In der Literatur, speziell in den Studien von BENDA und KÖSEL (18), KUBICEK und PRASCHL (97), RIEDLER et al (164), SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) wurde bisher der Zusammenhang zwischen Dauer der Marcumar[R] Einnahme und Nebenwirkungshäufigkeit nicht untersucht bzw. angegeben. JAENECKE (86) meint, daß wegen der Latenzzeit von einigen Wochen bis zum Einsetzen der Symptome genaue Zahlenangaben fehlen.

Blutungen und Blutungskomplikationen wiesen bei den eigenen Untersuchungen keine Abhängigkeit von der Einnahmedauer auf. Die leichteren Blutungen wie Zahnfleisch- und Nasenbluten wurden bereits in den ersten Wochen nach Marcumar[R] Einnahme bemerkt. BENDA und KÖSEL (18) zeigten in ihren Studien anhand von 57 Patienten, die im Mittel 42 Monate Marcumar[R] einnahmen, daß Blutungen unabhängig von der Einnahmedauer auftraten. Die Blutungen wurden sowohl nach einer Einnahmedauer von 3 Monaten als auch nach 49 Monaten gesehen und zwangen zum Absetzen der Therapie.

Auch die in der Literatur (94, 168) aufgeführten Einzelbeobachtungen von Marcumar[R]-Blutungen ließen kein fixes Verhältnis von Einnahmedauer und Blutungskomplikationen erkennen.

Somit konnte weder in der Literatur noch bei den eigenen Untersuchungen eine Beziehung zwischen Dauer der Antikoagulantien-Therapie und der Häufigkeit von Nebenwirkungen sowie Blutungskomplikationen festgestellt werden.

Die Qualität der Quickwert-Einstellung im Verhältnis zu den Nebenwirkungen zeigt, daß Nebenwirkungen nur in den 3 Gruppen mit den höchsten Patientenzahlen gefunden wurden. Zwar liegt die Nebenwirkungsrate mit 16,3 % im Quickwert-Bereich 31-35 % am höchsten, doch weist diese Gruppe auch die geringsten Patientenzahlen auf, während die Gruppen mit einem Quickwert von 16 - 25 % und 26 - 30 % annähernd gleich hohe Nebenwirkungsraten verzeichnen. In der Literatur (86, 137, 169, 18, 97, 164, 176) wurde bisher ein Zusammenhang zwischen nichthämorrhagischen Nebenwirkungen und Quickwert-Einstellung nicht untersucht. Bei Einstellung der Thromboplastinzeit ergibt sich im therapeutischen Bereich zwischen 16 und 25 % die niedrigste Blutungsrate mit 28,3 %, die Quickwert-Einstellung 26 - 30 % zeigt bereits in 30,5 % und unter 15 % Quickwert-Einstellung in 50,0 % Blutungskomplikationen.

Die leichten und mittleren Blutungskomplikationen wurden bei allen TPZ-Werten sowohl im Bereich 10 - 15 %, 16 - 25 %, 26 - 30 % sowie bei 31 - 35 % beobachtet. Bei den drei schweren Blutungen befand sich der Quickwert während der Blutungskomplikation 2 x im Bereich um 15 % und einmal war er im Bereich um 25 %. Bei den im eigenen Krankengut beobachteten Blutungskomplikationen konnte zwar eine erhöhte Blutungsneigung unterhalb des therapeutischen Bereiches festgestellt werden, wobei allerdings die geringe Patientenzahl berücksichtigt werden muß. Eine Signifikanz ließ sich aber nicht feststellen. ($p > 0,05$)

RIEDLER et al (164) konnten in einer Studie beobachten, daß bei allen leichten Blutungen zur Zeit der Blutungskomplikationen die Thromboplastinzeit unter 15 % lag. Bei 15 schweren Blutungen befand sich in 3 Fällen die Thromboplastinzeit unter 15 %, dagegen war sie bei 12 Patienten im therapeutischen Bereich.
FRICK (56) ist der Meinung, daß Blutungen meistens bei sogenannter "Entgleisung" auftreten, d. h. der Quickwert zu tief abgesunken ist.

KOLLER (94) erklärt dagegen, daß die Überdosierung (der zu niedrige Quickwert) jedoch nur die Hälfte aller Blutungszwischenfälle erklärt.

Ein Vergleich der nichthämorrhagischen Nebenwirkungen zum Alter der Patienten läßt bei den eigenen Untersuchungen keine Häufung von Nebenwirkungen in einer bestimmten Altersklasse erkennen. Auffällig ist aber die niedrige Anzahl der Nebenwirkungen in der Gruppe der über 70-jährigen, die sicherlich auf der geringen Patientenzahl basiert sowie der Tatsache, daß Nebenwirkungen nach Meinung der Patienten oft Ursache des Alters sind und somit nicht beachtet wurden. 3 Patienten dieser Gruppe hatten bei Beginn der Marcumar^{R} Therapie bereits eine Alopecia totalis, so daß z. B. hier das Symptom Haarausfall nicht beobachtet werden konnte.

Dagegen wird in den jüngeren Altersgruppen jede nur beobachtete Veränderung nach Marcumar^{R} Einnahme als Nebenwirkungs-Symptom angegeben. Dieses zeigt sich deutlich in der hohen Zahl unspezifischer Nebenwirkungen in den jüngeren Altersgruppen.

In den Studien von BENDA und KÖSEL (18), KUBICEK und PRASCHL (97), RIEDLER et al (164), SCHLAG und SCHADENBÖCK (176) wurde die Beziehung Nebenwirkungshäufigkeit und Alter der Patienten nicht berücksichtigt. Auch die übrige Literatur macht dazu keine Angaben. Eine Abhängigkeit vom Auftreten der Nebenwirkungen und dem Alter der Patienten wurde bisher in der Literatur nicht untersucht bzw. beobachtet.

Die Blutungskomplikationen zeigen bei den eigenen Untersuchungen unter Berücksichtigung leichter, mittlerer und schwerer Blutungskomplikationen einen Anstieg der Blutungskomplikationen bis zum 70. Lebensjahr.
Vor allem die Differenzierung in leichte, mittelschwere und schwere Blutungen läßt deutlich erkennen, daß in der Gruppe 60-69 Jahre drei schwere Blutungsfälle auftraten, während in den anderen Altersgruppen keine schwere Blutung bemerkt wurde. Die Zahl mittlerer Blutungen ist in dieser Gruppe als sehr hoch (13,0 %) zu bezeichnen. Somit zeigen die eigenen Untersuchungen häufiger Blutungen im höheren Alter und einen höheren Schweregrad der Blutungen als in den jüngeren Altersklassen. Eine statistische Signifikanz konnte aber nicht festgestellt werden.($p > 0,05$)

Das gehäufte Auftreten von Blutungskomplikationen in höherem Alter wird auch in der Literatur beschrieben. JAENECKE (86) meint, daß Patienten über 65 Jahre statistisch zu einer signifikant höheren Zahl von Blutungen kommen als jüngere Kranke.

RIEDLER et al (164) beobachteten eine Zunahme der Blutungshäufigkeit im höheren Alter nur bei den weiblichen Patienten.

Auch DEUTSCH (43) konnte bei Auswertung der Blutungskomplikationen des Wiener Thrombosedienstes feststellen, daß die Blutungshäufigkeit unter Marcumar^{R} mit dem Alter zunimmt (Tabelle 20).
KOLLER (94) meint, daß das Alter keine absolute Kontraindikation für eine Marcumar^{R} Therapie ist, obwohl die Häufigkeit der Blutungskomplikationen nach dem 65. Lebensjahrzehnt deutlich ansteigt. Seiner Meinung nach nehmen aber auch thromboembolische Komplikationen bis zum 80. Lebensjahr erheblich zu, so daß die Antikoagulantien trotzdem besonders notwendig sind.

Bei einer Zusammenstellung der Indikationen, die im eigenen Krankengut Anlaß zur Marcumar^{R} Therapie waren, zeigte sich, daß nichthämorrhagische Nebenwirkungen bei arteriellen Gefäßverschlüssen und nach -rekonstruktionen sowie bei Venenthrombosen und -entzündungen in annähernd gleichen Raten auftraten. Werden die arteriellen Gefäßerkrankungen zusammengefaßt, so ergibt sich eine Nebenwirkungsrate von 9,5 % gegenüber einer Nebenwirkungsrate von 9,7 % bei den venösen Gefäßerkrankungen. Bei den eigenen Untersuchungen konnten somit keine Unterschiede der Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit von den Indikationen beobachtet werden. Auch in der Literatur (9, 23, 43, 137, 169) wurde eine solche Beziehung weder in den aufgeführten Studien noch in den Einzelbeobachtungen festgestellt.

Bei den Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen wurden von 33.3 % der Patienten Blutungskomplikationen beobachtet. Von den Patienten mit venösen Gefäßerkrankungen zeigten 19,4 % der Patienten Blutungskomplikationen. In den eigenen Untersuchungen wurden somit Blutungskomplikationen unter Marcumar^{R} Therapie bei Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen häufiger bemerkt als bei Patienten mit venösen Gefäßerkrankungen. Statistisch konnte aber keine Signifikanz festgestellt werden. ($p > 0,05$)

RIEDLER et al (164), konnten ebenfalls beobachten, daß schwere Blutungen unter Antikoagulantien-Therapie häufiger (bis zu 60 %) bei arteriellen Gefäßschäden als bei venösen Gefäßschäden gefunden wurden.

Patienten ohne weitere Zusatzerkrankungen gaben in 8,6 % nichthämorrhagische Nebenwirkungen an. Patienten, die neben der Gefäßerkrankung eine Zusatz-Erkrankung hatten, konnten in 14,3 % nichthämorrhagische Nebenwirkungen beobachten. Es zeigt sich damit eine leichte Zunahme der Nebenwirkungen wenn gleichzeitig Zusatzerkrankungen bestehen.

Blutungskomplikationen bemerkten die 62 Patienten ohne Zusatzerkrankung in 27,4 %, die 28 Patienten mit Zusatzerkrankung kamen auf 35,7 %. Die am häufigsten aufgetretenen Zusatzerkrankungen waren dabei:

Zustand nach Herzinfarkt
Diabetes Mellitus
Hypertonie und
Hypercholesterinämie sowie
9 weitere Erkrankungen je einmal.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen läßt sich bei den einzelnen Zusatzerkrankungen im Verhältnis zu der Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen keine Aussage machen.

Somit konnte in den eigenen Untersuchungen bei Patienten mit Zusatzerkrankungen ein etwas häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet werden als bei Patienten ohne Zusatzerkrankung. Die Blutungskomplikationen bei den Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen war dagegen nur geringfügig höher (7,3 %) als bei den Patienten, die keine zusätzliche Erkrankung hatten.

RIEDLER et al (164) beobachteten in ihrer Studie, daß von 36 Blutungspatienten 26 Patienten (72 %) Zweit- oder Mehrfacherkrankungen aufwiesen. Sie folgerten daraus, daß Blutungszwischenfälle bei Antikoagulantien-Dauerpatienten mit einer Zweit- oder Mehrfacherkrankung wesentlich häufiger auftreten, als wenn nur eine Gefäßerkrankung allein vorliegt. Ihrer Meinung nach trifft dieses für das weibliche Geschlecht zu. Schwere Blutungen treten nach RIEDLER et al (164) durch Mehrfacherkrankungen nicht häufiger auf als leichte, ebenso besteht kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit von Blutungszwischenfällen bei Mehrfacherkrankungen bezüglich der Art der Gefäßerkrankung.

Zur Frage, ob die Häufigkeit von hämorrhagischen und nichthämorrhagischen Nebenwirkungen unter Marcumar^{R} durch eine medikamentöse Zusatztherapie beeinflußt wird, kann nach den eigenen Untersuchungen keine Aussage gemacht werden. Von keinem Patienten wurde ein Präparat eingenommen, das die Thrombocytenaggregation hemmt. Die häufigsten zusätzlich eingenommenen Medikamente waren bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen Herzglykoside und Gefäßdilatatoren. Die Art der Zusatzmedikation war bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen gleich.

Auch die Zahl der zusätzlich eingenommenen Medikamente zwischen Patienten mit und ohne Nebenwirkungen bzw. Blutungskomplikationen ließ keine große Differenz erkennen.

128 Patienten mit Gefäßerkrankungen wurden unter einer Colfarit^{R}-Langzeittherapie auf Nebenwirkungen untersucht. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der 128 Patienten betrug 14,5 Monate, das Durchschnittsalter 53,2 Jahre und die durchschnittliche Colfarit^{R}-Dosierung täglich 3 x 1 Tablette. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren:

Sodbrennen,	12,5 %
Übelkeit, Erbrechen	9,3 %
Magenkrämpfe	7,8 %
Völlegefühl	6,3 %
Appetitlosigkeit.	1,6 %
	37,5 %

die unter dem Begriff Magen-Darm-Beschwerden zusammengefaßt wurden.
Weiter wurden Hämatome und Nasen- und Zahnfleischbluten (6,3 %), Hautveränderungen, wie Effloreszenzen (4,7 %) und allergische Hautreaktionen (2,3 %) bemerkt.

Zahlreiche, weitere von den Patienten angegebene Begleiterscheinungen wurden weder in der Literatur noch in den analysierten Studien aus der Literaur als Colfarit^{R}-Nebenwirkungen beobachtet. Diese unspezifischen Begleiterscheinungen bei Colfarit^{R}-Einnahme wurden in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Von 8 Patienten angegebene leichtere Blutungen und ein häufiges Auftreten von Hämatomen unter Colfarit^{R} wurde in der Literatur (4, 23, 124, 125, 126) nicht als spezifische Nebenwirkung beschrieben, aber in einigen Studien wurden die Symptome erwähnt, so daß sie in den betreffenden Tabellen aufgeführt und in der weiteren Untersuchung berücksichtigt wurden.

Somit ergibt sich bei den 128 Patienten mit Colfarit^{R}-Einnahme folgendes Ergebnis:
72 (56,25 %) Patienten ohne Nebenwirkungen
56 (43,75 %) Patienten mit Nebenwirkungen

Ein Vergleich der in den Studien aufgeführten Nebenwirkungen mit den eigenen Werten zeigt Tabelle 83:

Tabelle 83

Vergleich der Nebenwirkungen unter Colfarit^{R} in der Literatur und bei eigenen Untersuchungen

Studie	Joist (87)	Knappmann (93)	Salzmann et al (170)	Weber et al(219)	Hey et al(81)	Spängler (194)	Zeitler (229)	Loew (110)	Zekert (231)	Ehresmann et al (47)	AMIS (3)	PARIS (147)	eigene Befund
Jahr der Veröffentlichung	1970	1971	1971	1971	1973	1973	1973	1974	1973	1977	1980	1980	1983
Anzahl der Patienten	8	112	43	454	159	148	87	510	120	215	4524	2026	128
Therapiedauer Monate	2,5	12	-	0,3	23	-	-	10 Tg	-	12	36	41	14,5
Dosis mg	3x500	2x500	3x500	3x500	3x500	3x500	3x500	3x500	3x500	3x500	2x500	2x500	3x500
Allergische Hautreaktionen		2,7			1,9		1,1				1,3		7,0
Magen-Darm-Beschwerden	37,5	4,5		1,5	viele			3,1	5	4,7	30,0	34,5	37,5
Übelkeit, Erbrechen											7,6	3,2	9,3
Appetitlosigkeit											6,3		1,6
Hämatome			9,3		30,4		3,0	7,8	13,3				3,9
Magen-Darm-Blutungen			7,0							0,5	2,7		
Hämaturie			16,3			0,7		0,8	10,0				
Melaena						0,7					4,9		
Hämatemesis,Teerstuhl						0,7					0,6	4,1	0,8
Epistaxis									1,7				1,6
Blutungen im OP-Bereich		0,9					6,9	5,0					
Wundinfektion								7,8					

Bei den eigenen Untersuchungen kam es im Vergleich zu den bisher durchgeführten Studien häufig zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen unter Colfarit^{R}-Therapie als in den in Tabelle 83 aufgeführten Studien.

Während in den in Tabelle 83 aufgeführten Studien die allergischen Hautreaktionen unter 3 % lagen, sind sie bei den eigenen Untersuchungen doppelt so hoch. Dabei trat bei 3 Patienten am 2. Therapietag eine Urticaria und Quaddelbildung auf. 6 weitere Patienten gaben an, daß es seit Colfarit^{R}-Einnahme häufig zu einzelnen "Pickeln" (Hauteffloreszenzen) kam, die nach 3 - 7 Tagen wieder verschwanden. Bei der Untersuchung selbst konnte nur einer dieser 6 Patienten einige Effloreszenzen am Körper nachweisen. Bleiben diese 6 Patienten bei den Nebenwirkungen unberücksichtigt, würde die Rate an allergischen Hautreaktionen mit 2,4 % im Bereich der Studien in Tabelle 83 liegen, bei denen allergische Hautreaktionen beobachet wurden.

Die Magen-Darm-Beschwerden sind trotz mikroverkapselter Form der Acetylsalicylsäure eine bedeutende Nebenwirkung. Die Häufigkeitsangabe dieser Nebenwirkung schwankt in den einzelnen Studien erheblich. SALZMANN et al (170), SPÄNGLER (194) und ZEITLER (229) machen keine Nebenwirkungs-Angaben, während WEBER et al (219) mit 1,5 % die niedrigste und die AMIS-Studie (3) mit 30,0 % und die PARIS-Studie (147) mit 34,5 % die höchste Rate an Nebenwirkungen aufweisen.

Die AMIS- (3) und PARIS-Studie (147), die Studien mit den höchsten Patientenzahlen kommen trotz der niedrigeren Dosis mit 1 g Colfarit /die auf eine wesentlich höhere Rate an Magen-Darm-Beschwerden, als die Studien von ZEKERT et al (231), EHRESMANN et al (47), LOEW (110), WEBER et al (219) und KNAPPMANN (93), die trotz 1,5 g ASS/die ein Auftreten von Magenbeschwerden unter 5 % beobachten. Allerdings betrug die Therapiedauer in der AMIS-Studie 3 Jahre und in der PARIS-Studie sogar 41 Monate während die Studien mit den extrem niedrigen Magen-Darm-Beschwerden wie LOEW (110) und WEBER et al (219) weniger als 1 Monat mit Colfarit^{R} behandelten.

Aufgrund der hohen Patientenzahlen, der langen Therapiedauer, der exakten Planung und Durchführung der AMIS- (3) und PARIS-Studie (147), dürfte diesen Häufigkeitsangaben der Magen-Darm-Beschwerden größere Bedeutung beigemessen werden.

Die Häufigkeit der Magen-Darm-Beschwerden in der eigenen Untersuchung liegt mit 37,5 % etwas höher als die AMIS-Studie (3) mit 30,0 % und der PARIS-Studie (147) mit 34,5 %. Die Patienten erklärten bei den eigenen Untersuchungen, daß die Magen-Darm-Beschwerden nahezu immer während der ersten 4 Wochen der Colfarit^{R}-Therapie einsetzten. Bei 16 (33,3 %) von 48 Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden wurde die Colfarit^{R}-Therapie abgesetzt. Die 28 Patienten,die trotz Magen-Darm-Beschwerden weiter Colfarit^{R} einnahmen, erhielten oft kurzfristig zusätzlich Antazida. Oft reduzierten sich die Schmerzen selbst oder sie traten nur noch schubweise auf. In den meisten Fällen wurde die Dosierung reduziert. Erst wenn dann keine Besserung eintrat, wurde abgesetzt.

Das Symptom Übelkeit und Erbrechen als Ausdruck von Magen-Darm-Beschwerden wurde bei der eigenen Untersuchung mit 9,3 % wesentlich öfter als in der AMIS-Studie (3) und der PARIS-Studie (147) beobachtet. Dagegen ist das Nebenwirkungssymptom Appetitlosigkeit in der eigenen Untersuchung mit 2,3 % nur halb so oft wie in den Studien AMIS (3) und PARIS (147) aufgetreten. Die übrigen Studien (Tabelle 83) haben keine Angaben darüber gemacht, ob diese Symptome überhaupt aufgetreten sind oder ob sie den Magen-Darm-Beschwerden zugeordnet wurden.

Hämatome wurden in der PARIS- (147) und AMIS-Studie (3) nicht als Nebenwirkung erwähnt. Bei den eigenen Untersuchungen wird von den Patienten das häufigere Auftreten von Hämatomen von 6,3 % der Patienten angegeben. Dagegen zeigten die Studien von SALZMANN et al (170) mit 9,3 %, HEY (81) mit 30,4 %, LOEW (110) mit 7,8 % und ZEKERT et al. (231) mit 13,3 % ein wesentlich häufigeres Auftreten von Hämatomen. Magen-Darm-Blutungen sind bei den eigenen Untersuchungen nicht aufgetreten. SALZMANN et al (170) mit 7,0 % und EHRESMANN et al (47) mit 0,5 % beobachteten bei Acetylsalicylsäuregabe dieses Symptom.

Eine Hämaturie wurde in der eigenen Untersuchung bei ASS-Therapie von keinem Patienten als Nebenwirkung angegeben. Auch in der AMIS- (3) und PARIS-Studie (147) wurde keine Hämaturie unter ASS-Therapie bemerkt. Dagegen beobachteten SALZMANN et al (170), SPÄNGLER (194) ZEKERT et al. (231) und LOEW (110) unter Colfarit^{R}-Medikation aufgetretene Hämaturien.

In den Langzeitstudien AMIS (3) ist in 2,7 % und bei PARIS (147) in 4,1 % der Patienten Teerstuhl aufgetreten. Dagegen wurden in der eigenen Untersuchung und in den übrigen Studien außer SPÄNGLER (194) keine Teerstühle beobachtet.

Bei dem Vergleich der Dauer einer Colfarit^{R}-Einnahme im Verhältnis zu den aufgetretenen Nebenwirkungen war besonders auffällig, daß die Magen-Darm-Beschwerden sowie allergische Hautreaktionen bei 65 % der Patienten bereits in den ersten 2 Monaten der Colfarit^{R}-Therapie auftraten. Tabelle 75 zeigt deutlich, daß die Nebenwirkungsrate bei Patienten mit einer Einnahmedauer von unter 1 Jahr besonders hoch ist, bei längerer Einnahmedauer aber nicht mehr steigt. Patienten, die länger als 2 Jahre Colfarit^{R} einnahmen, gaben die niedrigsten Nebenwirkungsraten an. Zwar wurden die Nebenwirkungen bei diesen Patienten auch zu Beginn der Colfarit^{R}-Therapie bemerkt, doch wurde die Medikation weiter fortgeführt. Die eigene Untersuchung zeigte, daß das Absetzen der Colfarit^{R}-Therapie wegen Nebenwirkungen in den meisten Fällen in den ersten Monaten der Therapie erfolgte. Dagegen wurde bei keinem Patienten, der 2 Jahre und länger Colfarit^{R} erhielt, die Colfarit^{R}-Therapie wegen Nebenwirkungen abgesetzt.

Somit zeigte sich, daß mit dem Auftreten von Nebenwirkungen bei einer durchschnittlichen Colfarit^{R}-Dosis von 1,5 g ASS/Tag überwiegend zu Beginn der Colfarit^{R}-Therapie zu rechnen war.

Weder die PARIS- (147) noch die AMIS- Studie (3) bzw. andere Studien aus Tabelle 83 verglichen die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit der Dauer einer Colfarit^{R}-Therapie. Auch in der Literatur (4,23, 137, 169) wurde die Beziehung zwischen den aufgetretenen Nebenwirkungen und der Dauer der Colfarit^{R}-Einnahme bisher nicht untersucht.

Bei einer Zuordnung aller Nebenwirkungen unter Colfarit^{R} zu den verschiedenen Altersgruppen zeigte sich, daß Nebenwirkungen in den verschiedenen Altersklassen unterschiedlich häufig auftraten.

Die niedrigste Nebenwirkungsrate wurde in der Altersgruppe 21-29 Jahre mit 33 % , die höchste in der Gruppe 50-59 Jahre mit 51 % beobachtet.

Ein weiteres Ansteigen der Nebenwirkungen im höheren Alter konnte nicht festgestellt werden. Im Gegenteil, es zeigten sich bei der Patientengruppe über 70 Jahre und bei der Patientengruppe 60-69 Jahre nur in 40 % Nebenwirkungen. Dagegen traten in der Gruppe 30-39 Jahre und 40-49 Jahre jeweils in 50 % Nebenwirkungen auf. Die Altersgruppe 50-59 Jahre mit der höchsten Nebenwirkungsrate hatte auch gleichzeitig die höchste Zahl an unspezifischen bzw. fraglichen Nebenwirkungen.

Obwohl zwar die Altersgruppen 20-29 Jahre und über 70 Jahre mit 30 % bzw. 40 % wesentlich niedrigere Nebenwirkungsraten zeigten als die anderen Altersgruppen, zeigten diese beiden Gruppen auch die niedrigsten Patientenzahlen, so daß in der eigenen Untersuchung eine Beziehung zwischen Alter der Patienten und Häufigkeit von Nebenwirkungen nicht zu sichern war.

In den analysierten Studien aus Tabelle 83 und in der übrigen Literatur (4, 23, 137, 169, 226) wurde bisher die Beziehung zwischen Alter und aufgetretenen Nebenwirkungen unter Colfarit^{R}-Therapie nicht gezielt untersucht.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Verhältnis zum Geschlecht läßt keinen geschlechtsspezifischen Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennen. Bei Männern betrug die Nebenwirkungshäufigkeit 43 % und bei Frauen 45 %. Eine Häufung einzelner Nebenwirkungen konnte weder bei Männern noch bei Frauen beobachtet werden. Somit konnte in der eigenen Untersuchung keine Beziehung zwischen der Häufigkeit von Nebenwirkungen und dem Geschlecht gefunden werden. Auch in der Literatur (4, 23, 137, 154, 169, 199, 226) wurde eine Beziehung zwischen Nebenwirkungen unter Colfarit^{R}-Therapie und Geschlecht bisher nicht beschrieben.

Die Colfarit^{R}-Dosis im Verhältnis zu den aufgetretenen Nebenwirkungen zeigt, daß bei Dosierung 1 x 1 Colfarit^{R}/Tag (0,5 g ASS) mit 25 % die niedrigste Nebenwirkungsrate beobachtet wurde. Die Dosierung 2 x 1 Tabl./Tag (1,0 g ASS) ergab 37 % Nebenwirkungen, während sich bei der weitaus am häufigsten Verordnung von 3 x 1 Tabl./Tag (1,5 g ASS) mit 46 % die höchste Nebenwirkungsrate fand. Auffallend ist die bei der höchsten Tagesdosierung mit 3 x 2 Tabl./Tag (3 g ASS) niedrige Nebenwirkungsrate von nur 38 %. Auch die bei 3 von 128 Patienten aufgetretenen Allergien traten bei einer Dosierung von 3 x 1 Tabl./Tag (1,5 g ASS) auf.

In der PARIS- (147) und AMIS-Studie (3) wurde mit 2x1 Tabl.ASS/Tag, in den anderen Studien dagegen mit 3 x 1 Tabl./Tag (1,5 g ASS) behandelt. Bemerkenswert ist die hohe Nebenwirkungsrate in der AMIS- (3) und PARIS-Studie (147) bei den Magen-Darm-Beschwerden trotz Dosierung von nur 1 g Acetylsalicylsäure pro Tag gegenüber den Studien von WEBER et al (219), LOEW (110), ZEKERT et al (231) und EHRESMANN et al (47), die mit 1,5 g ASS täglich behandelten.

Die eigene Untersuchung mit 1,5 g ASS/Tag zeigt bei den Magen-Darm-Beschwerden mit 37,5 % die gleiche Nebenwirkungsrate wie die JOIST-Studie (87) bei gleicher Dosierung. Die AMIS- (3) und PARIS-Studie (147) mit 30 % bzw. 26,6 % bei den Magen-Darm-Beschwerden liegen etwas niedriger als die eigenen Werte. Somit konnte bei den eigenen Untersuchungen zwischen Höhe der Colfarit^{R}-Dosis im Bereich von 1 - 3 g ASS/Tag keine Beziehung zwischen Nebenwirkung und therapeutischer ASS-Dosis beobachtet werden.

Ein Vergleich zwischen Nebenwirkungen und der Indikation zur Colfarit^{R}-Therapie läßt in der eigenen Untersuchung erkennen, daß die Nebenwirkungsrate bei arteriellen und venösen Gefäßverschlüssen annähernd gleich ist. Die höchste Nebenwirkungsrate fand sich bei dem Verschluß supra-arterieller Gefäße mit 48,5 %, die geringste bei den venösen retinalen Gefäßverschlüssen mit 25 %.

Es konnte in der eigenen Untersuchung keine Häufung der Nebenwirkungen bei bestimmten Indikationen beobachtet werden. Die analysierten Studien in Tabelle 83 und die Literatur (4, 23, 137, 169) haben eine Beziehung zwischen der Indikation zur Colfarit^{R}-Therapie und aufgetretenen Nebenwirkungen bisher nicht festgestellt oder untersucht.

Eine Korrelation zwischen Zusatzerkrankungen und Art der Nebenwirkungen unter Colfarit^{R} konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Während die 86 Patienten ohne Zusatzerkrankung auf eine Nebenwirkungsrate von 44 % kamen, betrug bei den 42 Patienten mit Zusatzerkrankung die Häufigkeit der Nebenwirkungen 43 %. Die häufigsten Zusatzerkrankungen waren Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Störungen, Kopfschmerzen und Hypotonie. Die Nebenwirkungen lagen bei gleichzeitiger Hypertonie mit 25 % am niedrigsten und bei gleichzeitigen Kopfschmerzen mit 40 % am höchsten. Die Colfarit^{R}-Allergie wurde 2-mal bei Patienten mit und einmal bei einem Patienten ohne Zusatzerkrankung beobachtet.

Aufgrund der recht geringen Patientenzahl bei den einzelnen Erkrankungen und der annähernd gleichen Rate an Nebenwirkungen bei Patienten mit und ohne Zusatzerkrankungen läßt sich keine Aussage darüber machen, ob eine Korrelation zwischen einer bestimmten Zusatzerkrankung und der Nebenwirkungshäufigkeit besteht. Weder in der Literatur(4, 23, 137, 169) noch in den Studien aus Tabelle 83 wurde bisher ein Vergleich zwischen Art der aufgetretenen Nebenwirkung und Zusatzerkrankungen angestellt.

Eine Untersuchung zwischen der Häufigkeit von Nebenwirkungen und einer medikamentösen Zusatztherapie zum Colfarit^{R} ergab anhand der eigenen Untersuchungen, daß bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen annähernd die gleichen Medikamente eingenommen wurden. Die am häufigsten zusätzlich eingenommenen Medikamente waren Herzglykoside und Gefäßdilatatoren.

Das häufigere Auftreten eines bestimmten Nebenwirkungssymptoms durch medikamentöse Zusatztherapie konnte aufgrund der nur geringen Anzahl der einzelnen verordneten Medikamente nicht beobachtet werden.

In den in Tabelle 83 aufgeführten Studien und der gesichteten Literatur (4, 23, 137, 169) wurde über häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen bei einer bestimmten Zusatzmedikation bisher nicht berichtet.

Die folgende Tabelle zeigt einen Vergleich von Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen zwischen den Colfarit^{R}- und Marcumar^{R}-behandelten Patienten in der eigenen Untersuchung.

Tabelle 84

Art der Nebenwirkungen	Marcumar^{R}	Colfarit^{R}
Patienten	90	128
Einnahmedauer	30,7 Mon.	14,5 Mon.
Durchschnittsalter der Patienten	52,5 Jahre	53,2 Jahre
Nebenwirkungen	9 Pat. 9,9 %	56 Pat. 43,6 %
Haarausfall	8 Pat. 8,8 %	--
Effloreszenzen	4 Pat. 4,4 %	5 Pat. 4,7 %
Allergie	---	3 Pat. 2,3 %
Gastrointestinale Beschwerden	2 Pat. 2,2 %	48 Pat. 37,5 %
Blutungen	30 Pat. 30,0 %	8 Pat. 6,3 %
Hämatome	7 Pat. 7,8 %	5 Pat. 3,9 %
Nasenbluten	10 Pat. 11,1 %	2 Pat. 1,6 %
Zahnfleischbluten	7 Pat. 7,8 %	1 Pat. 0,8 %
Hämaturie	5 Pat. 5,6 %	--
Schmierblutung während Menses	3 Pat. 3,3 %	--
Rezidivierende Schleimhaut-blutungen Mundbereich	2 Pat. 2,2 %	--
Magen-Darm-Blutung	2 Pat. 2,2 %	--
Massenblutung rechter Arm	1 Pat. 1,1 %	--

4.5. Zusammenfassung

In einer Retrospektivstudie am Patientengut der internistischen Gefäßsprechstunde (Prof. Dr. H. Heidrich) der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg, wurde in der Zeit vom 01.10.78-31.03.79 bei 178 nachuntersuchten Patienten die Zahl und Art der Nebenwirkungen und Komplikationen einer Therapie mit Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmern analysiert.

Von den 178 nachuntersuchten Patienten nahmen

88 Patienten (49,4 %)	nur Colfarit^{R}
50 Patienten (28,1 %)	nur Marcumar^{R}
40 Patienten (22,5 %)	erst Marcumar^{R} und dann Colfarit^{R} oder umgekehrt, aber nicht zur gleichen Zeit ein.

Bei Verwendung des am häufigsten verordneten Antikoagulans Phenprocoumon (Marcumar^{R}) gaben von den 90 Patienten

59 Patienten (65,6 %)	keine Nebenwirkungen und Blutungen
4 Patienten (4,4 %)	nur Nebenwirkungen
22 Patienten (24,4 %)	Blutungskomplikationen und andere hämorrhagische Nebenwirkungen
5 Patienten (5,6 %)	Blutungen und nichthämorrhagische Nebenwirkungen an

An Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Haarausfall	8,8 %
Hautreaktionen	4,4 %
häufig Diarrhoe	2,2 %

Als Blutungskomplikationen wurden aufgeführt:

1. häufiger Nasen- u. Zahnfleischbluten	19,0 %	
2. Hämatome	7,8 %	leicht 73,0 %
3. verlängerte Regelblutung (Schmierblutung)	3,3 %	
4. Hämaturie	5,6 %	mittelschwer 18,9 %
5. Haut- und Schleimhautblutungen	2,2 %	
6. gastrointestinale Blutungen	2,2 %	
7. Massenblutungen in den Armen	1,1 %	schwer 8,1 %

Allergien, völlige Marcumar^{R}-Unverträglichkeit sowie Letalität durch die Marcumar^{R} Therapie traten nicht auf. Die Therapiedauer betrug im Mittel 30,7 Monate = 2 1/2 Jahre, das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 52,5 Jahre.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen unter Marcumar^{R} Therapie wurden mit anderen Studien und der Literatur verglichen. Dabei zeigte sich, daß die Häufigkeit schwerer und mittelschwerer Blutungskomplikationen den in der Literatur angegebenen Zahlen entspricht.

Für die leichten Blutungen wurden weder in der Literatur noch in den analysierten Studien Häufigkeitsangaben gemacht.

Bei den Nebenwirkungen läßt sich im Vergleich zur Literatur in den eigenen Untersuchungen eine höhere Nebenwirkungsrate bei Haarausfall und Hauteffloreszenzen feststellen, dagegen korreliert die Häufigkeitsrate der Magen-Darm-Beschwerden mit den Literaturangaben.

Es wurde dann untersucht, ob eine Beziehung zwischen aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen mit folgenden Faktoren besteht:

1. Alter der Patienten
2. Dauer der Antikoagulation
3. Diagnose
4. Geschlecht
5. Zusatzerkrankung
6. Quickwerteinstellung
7. medikamentöser Zusatztherapie.

Dabei konnte bei den eigenen Untersuchungen festgestellt werden, daß unter Marcumar^{R} statistisch:

1. keine Abhängigkeit der Blutungskomplikationen vom Lebensalter der Patienten
2. keine Abhängigkeit der Blutungskomplikationen von der Grundkrankheit (arterielle oder venöse Gefäßerkrankungen)
3. keine Abhängigkeit der Blutungskomplikationen von der Quickwert-Einstellung

bestand.

Auch zwischen:

1.Dauer der Antikoagulation
2. Geschlecht
3. Zusatzerkrankung
4. medikamentöser Zusatztherapie

und aufgetretenen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen unter Marcumar^{R} Therapie war eine Beziehung nicht erkennbar.

Bei 128 Patienten wurde die Nebenwirkungshäufigkeit des Thrombocytenaggregationshemmers Colfarit^{R} untersucht. Die mittlere Einnahmedauer betrug 14,5 Monate, das durchschnittliche Alter der Patienten 53,2 Jahre und die mittlere tägliche Colfarit^{R}-Dosierung 3 x 0,5 g.

Von den 128 Patienten gaben:

72 Patienten (56,35 %) keine Nebenwirkungen
56 Patienten (43,7 %) Nebenwirkungen an.

Bei 3 Patienten (2,4 %) trat eine Allergie auf, die zum Absetzen der Therapie zwang. Die weiteren Nebenwirkungen neben den allergischen Hautreaktionen waren:

1. Magen-Darm-Beschwerden	37,5 %
2. Hämatome	6,3 %
3. Effloreszenzen	4,7 %

Die in der eigenen Untersuchung aufgetretenen Nebenwirkungen wurden mit anderen Studien und der Literatur verglichen. Dabei wurde in der eigenen Untersuchung eine überdurchschnittlich hohe Rate von allergischen Hautreaktionen gegenüber Angaben in den analysierten Studien bemerkt. Bei den Magen-Darm-Beschwerden lagen die eigenen Häufigkeitsangaben gering über denen der analysierten Studien. Die angegebenen Hämatome und leichten Blutungen befanden sich im Bereich der Häufigkeitsangaben der analysierten Studien. Schwere Blutungen wie Magen-Darm-Blutungen, Melaena und Hämatemesis wurden unter Colfarit^{R}-Therapie nicht beobachtet.

Die Analyse der Nebenwirkungen und Blutungsveränderungen bei Colfarit^{R} Therapie ergab, daß zwischen:

1. Alter der Patienten
2. Höhe der täglichen Dosierung
3. Dauer der Colfarit-Einnahme
4. dem Geschlecht
5. der Indikation
6. der Zusatzerkrankung
7. der medikamentösen Zusatztherapie

und Häufigkeit von Nebenwirkungen keine Beziehung besteht.

Schlußfolgerungen

Die eigenen Untersuchungen zeigen unter den nichthämorrhagischen Nebenwirkungen einer Marcumar^{R}-Langzeittherapie vor allem Haarausfall, Effloreszenzen und Diarrhoe.

Weder das Lebensalter der Patienten noch die Quickwert-Einstellung, die Grundkrankheit, das Geschlecht, eine Zusatzerkrankung, die Dauer der Antikoagulation oder eine medikamentöse Zusatztherapie beeinflußt das Auftreten nichthämorrhagischer Nebenwirkungen unter Marcumar^{R}-Langzeittherapie. Von erheblich größerer Relevanz als die nichthämorrhagischen Nebenwirkungen unter Marcumar^{R}-Langzeittherapie sind die Blutungskomplikationen. In den eigenen Untersuchungen bemerkten die Patienten unter Marcumar^{R}-Langzeittherapie vor allem häufiger Nasen- und Zahnfleischbluten, sowie Hämatome und Hämaturie.

Eine Beziehung zwischen dem Auftreten von Blutungskomplikationen und der Dauer der Antikoagulation, dem Geschlecht, einer Zusatzerkrankung und der Art der Grundkrankheit (arterielle und venöse Gefäßerkrankung) ließ sich in den eigenen Untersuchungen nicht feststellen. In der gesichteten Literatur konnte ebenfalls keine Beziehung zwischen diesen Parametern und Blutungskomplikationen beobachtet werden, so daß die Dauer der Antikoagulation, das Geschlecht, die Art der Grundkrankheit (arterielles oder venöses Gefäßleiden) oder eine Zusatzerkrankung (ausgenommen Erkrankungen, bei denen Marcumar^{R} kontraindiziert

ist) keine Kontraindikationen gegen eine Marcumar^{R}-Langzeittherapie darstellen.

In den eigenen Untersuchungen konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter der Patienen, der Quickwert-Einstellung sowie einer medikamentösen Zusatztherapie und dem Auftreten von Blutungskomplikationen gefunden werden. Das Lebensalter der Patienten bei sorgfältiger und gewissenhafter Tabletten-Einnahme nach Quickwert und eine medikamentöse Zusatztherapie bei Beachtung der Wirkungsbeeinflussung von Marcumar^{R} sind aufgrund der eigenen Untersuchungen somit keine Kontraindikationen bezüglich der Blutungskomplikationen unter Marcumar^{R}-Langzeittherapie.

In den eigenen Untersuchungen fällt auf, daß keine Beziehung zwischen aufgetretenen Blutungskomplikationen und Quickwert-Einstellung festgestellt wurde. Hierbei ist jedoch die geringe Patientenzahl (4 Pat.) mit Quickwert-Einstellung unter 15 % zu berücksichtigen.

Die Nachbeobachtungen unter Colfarit^{R} Therapie zeigen, daß trotz mikroverkapselter Form immer noch eine hohe Rate an Magen-Darm-Beschwerden unter dieser Therapie auftreten können. Außerdem werden andere Nebenwirkungen wie z. B. allergische Hautreaktionen beobachtet. Diese Nebenwirkungen zwingen häufig zu einer Beendigung der Therapie.

Blutungskomplikationen wurden unter Colfarit^{R} Therapie nicht bemerkt. Eine Beziehung zwischen häufigerem Auftreten von Nebenwirkungen und dem Lebensalter der Patienten, der Therapiedauer, dem Geschlecht, der Indikation zur Colfarit^{R} Therapie und Zusatzerkrankungen (ausgenommen Erkrankungen, bei denen Colfarit^{R} kontraindiziert ist) war nicht erkennbar.

5. LITERATUR - VERZEICHNIS

1. Albert, F.W.
   Hartert, H.
   Harzer, R.
   Neuere Antithrombotika, Ergänzung oder Konkurrenz zu den klassischen Antikoagulantien, Med. Welt 29 (1978) 1085

2. Amador, E.
   Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy, Ann. Intern. Med. 63 (1965) 559

3. AMIS-Studie
   Aspirin myocardial infarction study research group. J. Amer. med. Ass 243 (1980) 661

4. Ammon, H.P.T.
   Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen, Verlagsgesellschaft Wissen Stuttgart (1981) 323

5. Andrassy, K.
   Ritz, E.
   Schoeffner, W.
   Hahn, G.
   Walter, K.
   The influence of acetylsalicylic acid on platelet adhesiveness and thrombotic fistula complications in hemodialized patients, Klin. Wschr. 49 (1971) 166

6. Angstwurm, G.
   Fricke, E.
   Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie, Münch. med. Wschr. 109 (1967) 1103

7. Arzneimittelkommission des BGA
   Arzneimittelinteraktionen: Antikoagulantien Intern. Welt 11 (1978) 364

8. Askey, J.M.
   Small bowel obstruction due to intramural hematoma during anticoagulant therapy, Calif. Med. 104 (1966) 6

9. Bader, H.
   Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, edition medizin Basel (1982) 382

10. Baker, R.N.
    Anticoagulant therapy in cerebral infarction, Neurology 12 (1962) 823

11. Baker, R.N.
    Schwartz, W.S.
    Rose, A.S.
    Transient ischemic strokes, a report of a study of anticoagulant therapy, Neurology 16 (1966) 841

12. Baker, H.
    Levene, G.M.
    Drug reactions from quarterly review cutaneous reaction to anticoagulants, Brit. J. Derm. 81 (1969) 236

13. Babb. R.R.
Spitell, J.R.
Bartholomew, L.G.
Gastroenterologic complications of anticoagulant therapy, Mayo Clinic proc. 43 (1968) 738

14. Barnett, H.J.
Ergebnisse der kanad. Doppelblind-studie über Aspirin bei drohender Apoplexie, in Colfarit-Symposium IV, Bayer, Berlin (1977) 85

15. BCDSP
Boston Collaborative Drug Surveillance Group 1974 Regular aspirinintake and acute myocardial infarction, Brit. med. J. I (1974) 440

16. Beamisch, R.E.
Mccreath, N.D.
Intestinal obstruction complicating anticoagulant therapy, Lancet (1961) II 390

17. Beller, F.K.
Schneider, H.
Fall einer Kumarinnekrose nach Kaiserschnitt, Med. Welt 28 (1977) 432

18. Benda, H.
Kösel, W.
Fibrinolyse und Antikoagulantien bei schwerer Angina pectoris, Wien. klin. Wschr. 126 (1976) 1

19. Bergmann, H.
Mainella, F.
Toxic results of anticoagulant therapy, State J. Med. 52 (1952) 725

20. Biland, L.
Widmer, L.K.
Antikoagulation bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit, Therapiewoche 29 (1979) 6345

21. Blum, E.
Beeinflussung der Kallusbildung durch Antikoagulantien bei Frakturen mit thromboembolischen Komplikationen, Bruns, Beitr. klin. Chir. 208 (1964) 346

22. Blumberg, H.
Effect of warfarin sodium administration during lactation on blood coagulation of nursling, Rato, Proc. Soc. expl. Biol. Med. 105 (1960) 35

23. Böhme, H.
Deutsches Arzneibuch, Govic Verlag Frankfurt (1978) 116

24. Bollinger, A.
Antikoagulantien und Thrombocyten-aggregationshemmer bei arteriellen Durchblutungsstörungen, Ther. Umschau 37 (1980) 128

25. Bollinger, A.
Fritzschy, J.
Thrombocytenaggregationshemmer nach offener oder halboffener Endarteriektomie, Vasa 7 (1978) 82

26. Breddin, K.
Die Acetylsalicylsäure in der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen, Med. Welt 26 (1975) 1499

27. Breddin,K.
Die Hemmung der Plättchenaggregation mit ASS, Münch. med. Wschr. 40 (1971) 1291

28. Breddin, K.
Gesteigerte Plättchenaggregationstendenz, Ein Risikofaktor der Arteriosklerose, in Colfarit-Symposium IV Bayer Berlin (1977) 22

29. Breddin, K.
Sekundärprophylaxe nach überstandenem Reinfarkt, Antikoagulantien oder Thrombocytenfunktionshemmer, Internist 21 (1980) 399

30. Breddin, K.
Ein Versuch lohnt sich, Münch. med. Wschr. 123 (1981) 111

31. Breddin, K.
Scharrer, I.
Thromboseprophylaxe mit ASS, Therapiewoche 13 (1975) 1630

32. Bruhn, H.D.
Antikoagulantien beim akuten Myocardinfarkt, Dtsch. med. Wschr. 36 (1980) 1239

33. Burkhalter, A.
Widmer, L.K.
Glaus, L.
Chronischer Gliedmaßenarterienverschluß und Langzeitantikoagulation VASA 3 (1974) 185

34. Carter A.B.
Anticoagulant Treatment in Progressing Stroke, Brit. med. J. (1961) II 70

35. CDPA
Coronary drug project aspirin study. Aspirin in coronary heart disease, the coronary drug project research group. J. chron. Dis. 29 (1976) 625

36. Chalmers, T.C.
Matta, R.J.
Smith, H.
Kunzler, A.M.
Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction, New Engl. J. Med. 298 (1977) 1091

37. Christiani, K.
Jaeger, U.
Birke, R.
Bruhn, H.D.
Blutungen unter Antikoagulantientherapie unter besonderer Berücksichtigung der Blutungen in das Nervensystem, Therapiewoche 31 (1981) 2058

38. Claudi, B.
Müller C.
Die spontane intramurale Blutung in die Darmwand unter Antikoagulation Helv. Chir. Acta 43 (1976) 579

39. Collins, G.J.
Hypercoagulability in mesenteric venous occlusion report of two cases, Amer. J. Surg. 132 (1976) 390

40. Cosgriff, S.W.
Chronic anticoagulant therapy in recurrent embolism of cardiac origin. Ann. Intern. Med. 38 (1953) 278

41. Craven, L.L.
Experiences with aspirin in the non-specific prophylaxis of coronary thrombosis, Miss Valey Med. J. 75 (1953) 38

42. Dale, J.
Myhre, E.
Storstein, O.
Stormorken, H.
Zur Prophylaxe zerebraler Embolien bei Patienten mit künstl. Herzklappen mit ASS in: Colfarit-Symposium IV, Bayer Berlin (1977) 69

43. Deutsch, E.
Klinische Anwendung der Antikoagulantien, in: Handbuch der experiment. Pharmakologie. Bd. XXVII, Springer Verlag Berlin (1971)

44. Duckert, F.
Gruber, U.F.
Baseler Antikoagulantien Symposium, La Roche Verlag, Basel (1980)

45. Duckert, F.
Marbet, G.A.
Die Kontrolle der oralen Antikoagulation: der therapeutische Bereich Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 1308

46. Dyken, M.L.
Klinische Studien mit Aggregationshemmern bei zerebraler Ischämie, in Colfarit-Symposium IV, Bayer Berlin (1977) 69

47. Ehresmann, U.
Alemany, J.
Loew, D.
Prophylaxe von Rezidivverschlüssen nach Revaskularisationseingriffen mit ASS, Med. Welt 28 (1977) 1157

48. Elwood, P.C.
Sweetnam, P.M.
Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction, Lancet 8156 II (1979) 1313

49. Elwood, P.C.
A randomized controlled trial of acetyl-salicyl-acid in the secondary prevention of mortality from myocard infarction, Brit. med. J. 29 I (1974) 435

50. Enger, E.
Boysen, S.
Long term anticoagulant therapy in patients with cerebral infarction, Acta med.scand 178 (1965) 1

51. Feder, W.
Auerbach, R.
"Purple toes", an uncommon sequele of oral coumarin drug therapy, Ann. intern. Med. Philadelphia 55 (1961) 911

52. Fields, W.S.
Kontrollierte Studie mit Aspirin bei zerebraler Ischämie, in Colfarit - Symposium IV, Bayer Berlin (1977) 78

53. Fisher, C.M.
Anticoagulant therapy in cerebral thrombosis and cerebral embolism, A National Cooperative Study, Intermim Report Neurology (Minneapolis) II (1961) 119

54. Flood, E.P.
Redish, M.H.
Bocie, S.J.
Shapiro, S
Thrombophlebitis migrans disseminata Report of a case in which gangrer of breast occured, State J. Med. 43 (1943) 1121

55. Forth, W.
Henschler, D
Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, Mannheim (1975) 255

56. Frick, P.
Kardiologische Indikationen für die Antikoagulantientherapie, Schweiz. med. Wschr. 109 (1979) 334

57. Ghasal, R.
Kumarinnekrose, Intern. Praxis 18 (1978) 653

58. Gierlichs, W.
Stephany, H.W:
Planz, G
Rahn, K.H.
Heintz, R.
Zahl und Art von Arzneimittel-Nebenwirkungen in einer medizinischen Klinik, Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 9

59. Glusa, E.
Hemmung der Blutplättchenfunktionen, Z. ges. inn. Med. 34 (1979) 17

60. Gohlke, H. Verbesserte Durchgängigkeit aortokoronarer Venen Bypass nach Antikoagulantien-Therapie, Schweiz. med. Wschr. 111 (1981) 1722

61. Goosens, N. Langzeitbehandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, hrsg. von L. Zuckschwerdt, H.A. Thies, Schattauer Verlag Stuttgart (1964) 118

62. Greyer, G.
Trage, K.H.
Zeitlhofer, J. Beidseitige tödliche Nebennierenblutung während Antikoagulantienbehandlung, Wien. Klin. Wschr. 88 (1965) 456

63. Groß, R.
Schrank, W. Kapillarschädigung und Prothrombinkomplex unter Kumarinen, Med. Welt 28 (1965) 1543

64. Haasis, R. Antikoagulation bei koronaren Gefäßerkrankungen, Therapiewoche 29 (1979) 6339

65. Haffner, G. Anticoagulant ileus, J. Amer. med. Ass 182 (1962) 947

66. Hamming, J.J.
Hensen, A.
Loeliger, E.A. Internistisches Symposium Basel (1965) Stuttgart F.K. Schattauer Verlag

67. Harris, W.H.
Salzmann, E.W.
Athanasoulis, C.
Waltmann, A.G.
Baum, S.
De Sanctis, R.W. Comparison of warfarin low molecularweight dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip-replacement, J. Bone Surge Vol 56 A (1974) 1552

68. Heene, D.L. Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien und Aggregationshemmern, Therapiewoche 31 (1981) 1911

69. Heidrich, H. Möglichkeiten und Indikationen der prophylaktischen Antikoagulation bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit, Klinikarzt 5 (1975) 190

70. Heidrich, H. Antikoagulation bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit, Möglichkeiten und Indikation, Geriatrie 5 (1975) 129

71. Heidrich, H. — Periphere arterielle Durchblutungsstörungen, Z. Allgemein med. 57 (1981) 742

72. Heidrich, H. — Konservative Therapie arterieller Verschlußkrankheiten, Münch. med. Wschr. 120 (1978) 25

73. Heine, H. — Antikoagulantientherapie und Prophylaxe bei arteriellen Gefäßerkrankungen, Dtsch. Gesundh. Wes. 26 (1971) 861

74. Heinrich, F. — Antikoagulation zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen in der Postinfarktphase, Therapiewoche 31 (1981) 2571

75. Heinrich, F.
Burkhardt, H. — Antikoagulation bei venösen Gefäßerkrankungen Therapiewoche 29 (1979) 6348

76. Herbert, D. — Anticoagulant therapy and the acute abdomen, Brit, J. Surg. 55 (1968) 861

77. Hess, H. — Die Antikoagulantien- und Fibrinolyse-Behandlung bei arteriellen Gefäßverschlüssen, Therapiewoche 41 (1967) 1617

78. Hess, H. — Behandlung der chronischen Extremitätenarterienverschlüsse, Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1295

79. Hess, H. — Soll man bei arteriellen Verschlußkrankheiten in der Langzeitprophylaxe mit/ohne Operation Antikoagulantien oder Plättchenhemmstoffe einsetzen, Med. Welt 32 (1981) 1344

80. Hess, H. — Verhütung von Wiederverschlüssen nach Rekanalisation obliterierter Arterien mit der Kathetermethode, Dt. med. Wschr. 103 (1978) 1994

81. Hey, D.
Heinrich, D.
Burkhardt, H. — Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei großen Hüftgelenkseingriffen, Münch. med. Wschr. 115 (1973) 1967

82. Hill, A.B.
Marshall, J.
Shaw, D.A. — Cerebrovascular disease: Trial of long term anticoagulant therapy, Brit. med. J. (1962) II 1003

83. Huber, F. Darminfarkt als Folge einer spontanen mesenterialen und intramuralen Antikoagulantien-Blutung, Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 88

84. Jähnchen, E.
Meinertz, T. Pharmakokinetische Aspekte der Überdosierung und Intoxikation mit oralen Antikoagulantien, Arzneim. Forsch. 27 (1988) 1849

85. J´an, H.
G´eczy, I.
Bodrogi, L. Massive intraperitoneale Blutung aus einem rupt. Ovar unter Antikoagulantien-Behandlung, Zbl. Chir. 100 (1975) 1129

86. Jaenecke, J. Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

87. Joist, H.D. Medikamentöse Hemmung der Blutplättchen-funktionen, Med. Welt 27 (1970) 1247

88. Joost, P. Cumarinnekrosen, Schweiz. med. Wschr. (1969) 1969

89. Kaufmann, F. Milzruptur unter Antikoagulantien-Behandlung, Med. Welt 26 (1965) 1403

90. Kindermann, G. Hämopericard bei Antikoagulantienbehandlung ohne Infarkt oder Pericarditis, Med. Klin. 67 (1972) 133

91. Klingemann, H.G.
Egbring, R. Die Kumarinnekrose, Med. Welt 33 (1982) 676

92. Klemm, G.
Engelmann, C. Die Kumarinnekrose beim Klinefelter-Syndrom, Z. ges. inn. Med. 32 (1977) 699

93. Knappmann, J. Erfahrungen mit ASS Präparat Colfarit, Med. Welt 22 (1971) 1929

94. Koller, F. Antikoagulantien Nebenwirkungen und ihre Verhütung, Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 66 (1977) 37

95. Koller, F.
Loeliger, E.A. Nebenwirkungen der Antikoagulantien in: Thrombose und Embolie, hrsg. von Koller, F., Duckert, F.,Schattauer Verlag Stuttgart (1983) 341

96. Kümmerle, H.P. Schwangerschaft, in: Therapie und Klinik der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H.P. Goosens, N. Thieme Verlag Stuttgart (1973) 956

97. Kubicek, F.
Praschl, E.
Klinische Erfahrungen mit der Antikoagulantien-Langzeitbehandlung an einem überwiegend kardiologischen Krankengut, Wien. klin. Wschr. 80 (1968) 813

98. Lasch, H.G.
Indikationen, Kontraindikationen und Durchführung der Langzeittherapie mit Antikoagulantien, Dtsch. Ärztebl. 28 (1928) 1763

99. Leblanc, M.
Michiels, R.
Beaufils, J.P.
Justrabo, E.
Les hematomes bilaterauses des glandes surrenales, Complic. due traitement anti-coagulant. Sem. Hop. Paris 5 (1968) 302

100. Lechner, K.
Verhütung und Behandlung von Blutungen und anderen Komplikationen, in: Klin. und ambul. Anwendung klass. Antikoagulantien, hrsg. von Thies, H.A., Marx, R. Schattauer Verlag Stuttgart (1977)

101. Levy, A.
Stula, D.
Neurochirurgische Aspekte bei Antikoagulantien Blutungen im Zentralnervensystem, Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1043

102. Leickert, K.H.
Der Nutzen von Cumarinderivaten bei der koronaren Herzkrankheit, Med. Welt 29 (1978) 179

103. Leickert, K.H.
Spezielle Indikationen für Cumarinderivate zur Thromboseprophylaxe, Med. Welt 31 (1980) 1828

104. Linke, H.
Langzeitprophylaxe mit ASS bei arteriellen Angiopathien, Ther. Ber. 1/75 Bayer Leverkusen (1975) 37

105. Linke, H.
Loew, D.
Antikoagulantien und Thrombocytenaggregations-hemmer, Therapiewoche 48 (1973) 4680

106. Loeliger, E.A.
Drugs affecting blood otting and fibrinolysis, in: M.N.G. Dukes: Meyler´s side effects of drugs, Volume VI Excerpta Medica Amsterdam-Oxford (1975) 76

107. Loew, D.
Überla, K.
Breddin, K.
Thrombocytenfunktionshemmer zur Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit, Münch. med. Wschr. 124 (1982) 10

108. Loew, D. Einfluß von ASS auf die Blutplättchen - ein Therapieprinzip, in Colfarit-Symposium IV, Bayer Berlin (1977) 51

109. Loew, D. Die deutsche multizentr. Doppelblindstudie zur Prüfung der Thromboseprophylaxe mit ASS, Med. Welt 27 (1976) 1374

110. Loew, D. Postoperative Thromboembolieprophylaxe mit ASS, Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 571

111. Loew, D. Ergebnisse klinischer Studien über die Wirkung von Aggregationshemmern bei arteriellen Gefäßerkrankungen, Med. Welt 30 (1979) 166

112. Loll, H. Erhöhte Bleikonzentration im Blut bei der Behandlung mit Cumarinderivaten, Med. Labor 28 (1975) 177

113. Loo, van de J. Antikoagulation bei Lungenembolie, Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 692

114. Lüders, G. Haut, Allergische Reaktionen der ASS, in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H. P., Goosens, N., Thieme Verlag Stuttgart (1973) 949

115. Ludwig, H. Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und der Blutung der akuten Lungenembolie, Münch. med. Wschr. 108 (1966) 1037

116. Lund, F.
Tilgren, C. Anticoagulant therapy in occlusion peripheral arterial disease and its evaluation in: Pathogenesis and treatment of thromboembolic diseases, Schattauer Verlag Stuttgart (1966) 385

117. Mahler, F.
Nachbur, B.
Probst, P. Die perkutane Katheterbehandlung arterieller Stenosen und Verschlüsse der unteren Extremitäten, Schweiz. Rundschau Med. 68 (1979) 1250

118. Majerus, P.W.
Stanford, N.
Burch, J.W. Inhibition of platelet prostaglandin synthetise by oral aspirin, J. clin. Invest. 61 (1978) 314

119. Mammen, E.F. Grundlagen der Antikoagulantien-Behandlung, Internist 10 (1969) 2

120. Markwardt, F. Pharmakologie der oralen Antikoagulantien Z. ges. inn.Med. 34 (1979) 89

121. Marshall, M. Prophylaxe und Langzeittherapie thromboembolischer Erkrankungen, Z. Allgemein. med. 57 (1981) 1047

122. Marx, R. Antikoagulantien im Alter, Ärztl. Prax. 77 (1978) 2267

123. Marx, R. Schäden durch Antikoagulantien und Thrombolytika, Ärztl. Prax. 83 (1966) 2789

124. Mathies, H. Urogenitalsystem, in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H.P. Goosens, N. Thieme Verlag Stuttgart (1973) 937

125. Mathies, H. Zirkulationssystem, in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H.P., Goosens, N. Thieme Verlag Stuttgart (1973) 932

126. Mathies, H. Stoffwechsel, in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H.P., Goosens, N. Thieme Verlag Stuttgart (1973) 936

127. Matis, P. Prä- und Postoperative Phase, in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H.P., Goosens, H., Thieme Verlag Stuttgart (1973) 433

128. Matis, P.
Hager, P. Zur Wirkung des Dicumarols auf die Permeabilität der Capillaren, Z. ges. exp. Med. 118 (1951) 131

129. McDowell, F.
McDevitt, E. Treatment of the completed stroke with long term anticoagulant: transaction of the Fourth Prinaton Conference (1964) pp 185, Ed. C.H. Millikan R.G. Siekert J.P. Whisnant, New York, Grune & Stratton (1964)

130. Meuwissen, O.J.A.T.
Vervoorm, A.C.
Cohen, O.
Jordan, F.L.J.
Nelemans, F.A. Double-blind trial of long term anticoagulant treatment after myocardial infarctions, Acta med. scand. 186 (1969) 361

131. Meyer-Berthenrath, J.G. Blutgerinnung und Fibrinolyse, Deutscher Ärzte Verlag (1980) 5. Auflage 96

132. Mieszczerski, J. Eierstockblutung im Verlauf nichtkontr. Dicumarol-Behandlung, Zbl. Gynäk. 87 (1965) 1005

133. Mosley, D.H.
Schatz, G.
Breneman, M. Long term anticoagulant therapy, JAMA 186 (1963) 914

134. Müller, H.R: Zerebrale arterielle Thrombosen, Ansichten zur Prophylaxe mit klass. Antikoagulantien, in: Baseler Antikoagulantien-Symposium, hrsg. von Dukert, F., Gruber, U.F. La Roche Verlag Basel (1980) 39

135. Müller-Eckhardt, Chr. Über lokale Blutungen und Nekrosen der Haut und des subkutanen Gewebes bei der Antikoagulantien-Blutung, Med. Klin. 57 (1962) 2135

136. Müller-Plettenberg, D. Das Analgetika-Asthma-Syndrom, Therap. Gegenw. 11 (1982) 637

137. Mutschler, E. Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1981) 177

138. Neidhard, B.
Schricker, K.Th. Indikation und Dauer einer oralen Antikoagulantien-Therapie mit Cumarinderivaten, in: Klinik Kalender (1983) Marb. Bund 320

139. Neundörfer, B.
Kayser-Gatchalian, C. Periphere Nervenlähmungen als Komplikationen bei Antikoagulantien-Therapie, Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 2069

140. Nichol, E.S.
Fasset, D.W. An attempt of forestall acute coronary thrombosis: Preliminary note on the continuous use of dicumarol, S. Afr. med. J. (1947) 631

141. Niesner, H.
Thaler, E. Klinische Anwendung direkter und indirekter Antikoagulantien, Dtsch. Ärztebl. 14 (1979) 941

142. Oelz, O. Wirkungsmechanismus und klinische Indikationen der Thrombocytenaggregationshemmer, Schweiz. med. Wschr. 109 (1979) 348

143. Ohler, W. Diagnose und Therapie des Erstinfarktes, Bedeutung für die Langzeitprophylaxe, in: Baseler Antikoagulantien-Symposium, hrsg. von Dukert, F., Gruber U.F., La Roche Verlag Basel (1980) 39

144. Oldenkott, P.
Preger, R.
Todorow, S. Spinale epidurale Hämatome und Antikoagulantienbehandlung, Med. Welt 32 (1981) 46

145. O'Reilly, R.A.
Aggeler, P.M. Determinants to the response to oral AC drugs in man, Pharmacol. Rev. 22 (1970) 35

146. Ostendorf, P. Orale Antikoagulantien und Plättchenaggregationshemmer, Pathophysiologie und Reinfarktprophylaxe nach Herzinfarkt, Krankenhausarzt 54 (1981) 666

147. PARIS-Studie — Persantin-Aspirin study research group, Circulation 62 (1980) 449

148. Pfenninger, M. Gruber, U.F. — Wert der ASS zur Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen, Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 1335

149. Pickering, G. Wood, P. Wright, J.H. Douglas, A.S. — An assessiment of long term anticoagulant admininstration after cardiac infarction, Brit. med. J. (1959) II 803

150. Poser, S. Ritter, G. Duensing, F. — Periphere Nervenschäden unter Antikoagulantien, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 82 (1976) 687

151. Preiss, R. — Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antikoagulantien, Dt. Gesundh.-Wes. 34 (1979) 627

152. Pütter, J. — Übersicht über die Pharmakokinetik der ASS, Med. Welt 27 (1976) 1362

153. Quick, J.A. — Bleeding time after ASS ingestion, Lancet, I, No 7544 (1968) 694

154. Raff, M. Niebauer, G. — Haut in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von Kümmerle, H.P., Goosens, N., Thieme Verlag Stuttgart (1974) 424

155. Ranft, K. — Komplikationen der Antikoagulantien-Behandlung, Z. ges. inn. Med. 8 (1981) 198

156. Ranft, K. Brands, W. — Komplikationen der Thromboseprophylaxe mit ASS bei Polycythämia vera, Med. Klin. 73 (1978) 839

157. Rehse, K. — Wechselwirkungen von Antikoagulantien mit anderen Pharmaka, Dtsch. Apoth. Ztg. 117 (1977) 2073

158. Renger, A. Hufnagel, D. — Cumarin-Nekrose, Allergische Reaktion oder Ausdruck eines Sanarelli- Shwarzmannn-Syndrom, Med. Klin. 73 (1978) 157

159. Renk, E. Stoll, W.G. — Orale Antikoagulantien, Fortschr. d. Arzneimittelforsch. 111 (1968) 328

160. Renschler, H.E.
Schmidt, F.W.
Mammen, E.F.
Untersuchung über die Auswirkung langdauernder Antikoagulantientherapie auf die Leber, Dtsch. Arch. klin. Med. 208 (1963) 524

161. Reuter, H.D.
Pro-Kontra Aggregationshemmer in der Prophylaxe des Herzinfarktes, Internist 21 (1980) 390

162. Reuther, R.
Dorndorf, W.
Zur Wirkung von Aspirin bei Patienten mit zerebraler Ischämie, 4. Colfarit-Symposium, Bayer-Berlin (1977) 89

163. Riedler, L.
Erfahrungen mit klassichen Antikoagulantien in der Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien in der Inneren Medizin, in: Baseler Antikoagulantien-Symposium, hrsg. von Duckert, F., Gruber, U.E., La Roche Verlag Basel (1980) 124

164. Riedler, L.
Flora, G.
Hussl, H.
Blutungskomplikationen bei Antikoagulantien-Langzeitbehandlung, Med. Welt 23 (1972) 730

165. Rieger, H.
Pharmakologische Aspekte der Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmer, Therapiewoche 31 (1981) 8045

166. Rösel, H.D.
Komplikationen und Gefahren der Antikoagulantien-behandlung, Zbl. Gynäk. 92 (1970) 410

167. Roos, J.
Organisation und Erfahrungen des holl. Thrombosedienstes, Z. ges. inn. Med. 21 (1966) 212

168. Roos, J.
van Joost, H.E.
The cause of bleeding during anticoagulant treatment, Acta med. scand. 178 (1963) 129

169. Saller, R.
Berger, Th.
Ulmer, E.M.
Hellenbrecht, A.
Praktische Pharmakologie, Schattauer Verlag Stuttgart (1979)

170. Salzmann, E.W.
Harris, W.H.
De Sanctis, R.W.
Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet, New. J. Engl. of Med. 23 (1971) 1287

171. Saurigg, D.
Semmer, K.
Antikoagulantien-Therapie und intrakranielle Blutungen, Wien. med. Wschr. 123 (1973) 114

172. Schärer, H.U.
Biland, L.
Baitsch, G.
Lafer, U.
Schwere Blutungen unter Antikoagulation, in: Blutgerinnung unter Antikoagulantien, hrsg. von. Neuhaus, K., Dukert, F., Schattauer Verlag Stuttgart (1976)

173. Scharrer, I.
Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien, Therapiewoche 13 (1975) 1610

174. Schiff, B.L.
Kern, A.B.
Cutaneous reactions to anticoagulants, Arch. Derm. 98 (1968) 13

175. Schimpf, K.
Unerwünschte Arzneiwirkungen der Antikoagulantien, Therapiewoche 31 (1981) 3386

176. Schlag, G.
Schadenböck, R.
Tödliche Pulmonalembolie in der Traumatologie, Zbl. Chir. 10 (1969) 326

177. Schlick, E.
Freundt, K.J.
Pharmakologische Grundlagen der medikamentösen Gerinnungshemmung, Z. Allg. Med. 17 (1981) 915

178. Schmutzler, R.
Überwachung und Steuerung der Antikoagulation, Therapiewoche 31 (1981) 4282

179. Schöndorf, Th.
Heene, D.L.
Mathias, R.
Antikoagulantienanwendung in der Inneren Medizin, Klin. Indikationen und Ergebnisse, hrsg. von Marx, R, Thies, H.A., Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien, Schattauer Verlag Stuttgart (1977) 91

180. Schöndorf, T.H.
Weber, U.
Lasch. H.G.
Niedrig dosiertes Heparin und ASS nach elektiven Operationen am Hüftgelenk, Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1317

181. Schott, G.
Antikoagulantiennekrosen, Dtsch. Gesundh.-Wes. 29 (1974) 498

182. Schröder, R.
Antikoagulantien-Therapie, Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 35

183. Schröder, H.J.
Ileus unter Antikoagulantientherapie, Chirurg 44 (1973) 331

184. Schrör, K.
Orale Antikoagulantien, Wirkungsmechanismus und Interferenz mit anderen Pharmaka, Ärztebl., Rheinl. Pfalz 29 (1976) 826

185. Schwartzkopff, Th. — Synergismen und Antagonismen mit oralen Antikoagulantien, Berl. Ärztekammer 15 (1978) 144

186. Seiler, K.U.
Duckert, F. — Intoxications with phenprocouman (marcumar) Thromb. Diathes. haemorrh. Stuttgart 21 (1969) 320

187. Sevitt, S.
Gallagher, N.C. — Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients, Lancet (1959) II 981

188. Shapiro, S. — Complications of treatment, in: Vigran I. M. Chinical anticoagulant therapy, Philadelphia, Lea & Febiger (1965) 276

189. Sharland, D.E. — Effect of assation of anticoagulant therapy on the course of ischaemic heart disease, Brit. med. J. (1966) II 392

190. Shaul, W.L.
Hall, J.G. — Multiple congenital anormalism associated with oral anticoagulants, Am. J. Obst. and Gyn. 127 (1977) 191

191. Sheps, S.G.
Gifford, R.W. — Urticaria after administration of warfarin sodium, Americ. J. Cardiol. 3 (1959) 118

192. Siekert, R.G.
Whisnant, J.P.
Millikon, C.H. — Surgical and anticoagulant therapy of occlusive cerebral vaskular disease, Ann. Intern. Med. 58 (1963) 637

193. Soyka, D. — Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmer bei zerebralen Gefäßprozessen, Med. Welt 31 (1980) 1418

194. Spängler, P. — Postoperative Thromboseprophylaxe hüftnaher Frakturen, Wien. klin. Wschr. 85 (1973) 743

195. Stacher, A. — Zur Pathogenese der Hautnekrosen bei Antikoagulantientherapie, Wien. klin. Wschr. 75 (1963) 820

196. Stäcker, A.D.
Streicher, H.J. — Dünndarmileus durch Marcumar-Behandlung, Bruns´Beitr. klin. Chir. 218 (1970) 38

197. Stevenson, R.E.
Burton, O.M.
Ferlauto, G.J.
Taylor, H.A. — Hazard of oral anticoagulants during pregnancy, J. Amer. med. Ass. 243 (1980) 1549

198. Straub, P.W. — Was ist gesichert in der Antikoagulantien-Therapie, Z. Allg. Med. 54 (1978) 487

199. Straub. P.W. — Das Plättchenhemmer-Problem, Schweiz. med. Wschr. 111 (1981) 478

200. Stuart, M.J. — Effects of acetylsalicyl-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis, N. Engl. Med. 307 (1982) 909

201. Sukthomya, C. Levin, B. — Pseudotumors of kidney secundary to anticoagulant therapy, Radiology 88 (1967) 701

202. Sund, Ch. — Akutes Abdomen durch Cumarin-Blutung, Tägl. Prax. 16 (1975) 673

203. Tertsch, D. Preusser, K.P. — Intrakranielle Blutungen durch Antikoagulantien, Dtsch. Gesundh.-Wes. 27 (1972) 1039

204. Thaler, E. Niesner, H. — Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Antikoagulantien-Behandlung, Dtsch. Ärztebl. 12 (1979) 780

205. Theiss, W. Blömer H. — Aggregationshemmer und Antikoagulantien zur Sekundärprophylaxe des Herzinfarktes, Herz 4 (1979) 419

206. Thies, H.A. — Antikoagulantien-Behandlung und -prophylaxe in der Chirurgie, Z. ärztl. Fortbild. 53 (1964) 554

207. Thies, H.A. — Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika in der Chirurgie, in: Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika, hrsg. von Zukschwerdt, L., Thies, H.A., Schattauer Verlag Stuttgart (1965) 110

208. Thormann, U. — Antikoagulantien bei Lungenembolien, Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 443

209. Tilsner, V. Greul, W. — Antikoagulantien-Therapie,in Klinik und Praxis, Therapiewoche 13 (1975) 1670

210. Uhlmann, G. — Blutungen in der Gynäkologie nach Anwendung von Antikoagulantien, in: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika, , hrs.g von Zukschwerdt, L., Thies, H.A. Schattauer Verlag Stuttgart (1965) 114

211. Villasanta, U. — Thromboembolic disease and progancy, Amer. J. Obstet. Gynec. (1965) 142

212. Vinazzer, H. — Alltagsprobleme und Alltagskomplikationen bei Venenerkrankungen, Verhaltensregeln und medikamentöse Prophylaxe, Therapiewoche 30 (1979) 5380

213. Vogel, G.
Hyke, R.
Anwendung antithrombotischer Medikamente in der Inneren Medizin, Z. ges. inn. Med. 34 (1979) 28

214. Voegli, E.
Saxer, R.
Nierenhämatome bei Antikoagulantien-Therapie, Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 117 (1972) 187

215. Waaler, B.
The effect of permanent anticoagulant therapy on symptoms and mortality in angina pectoris, Acta med. scand. 157 (1957) 289

216. Wagemann, W.
Vinz. H.
Gallenblasenruptur infolge Blutung in eine hydropische Gallenblase unter Antikoagulantien-Therapie, Dtsch. Gesundh.-Wes. 26 (1971) 2428

217. Waldron, B.R.
Fennel. R.H.
Castleman, b.
Bland, E.F.
Myocardial rupture and hemipericardium associated with anticoagulant therapy, N. Engl. J. Med. 251 (1954) 892

218. Walter, E.
Weber, E.
Pro-Kontra Aggregationshemmer in der Prophylaxe des Herzinfarktes, Internist 21 (1980) 387

219. Weber, W.
Wolff, U.
Bromig, G.
Postoperative Thromboembolieprophylaxe mit Colfarit, Ther. Ber., Bayer Leverkusen 43 (1971) 229

220. Weißbach, L.
Brühl,B.
Nierenspontanruptur als renale Komplikation der Cumarintherapie, Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1135

221. Wellhöhner, H.H.
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie, Springer Verlag HTB 169 Berlin (1975) 343

222. Weseley, A.C.
Neustädter, M.I.
Levine, W.
Alvin, C.
Murray, I.
Massive Intrapiritoneal hemorrh. of ov. following orig. d. AC- therapy, Americ. J. Obstet Gynec 73 (1957) 683

223. Whisnant, J.P.
Indications for medical and surgical for ischemic stroke, in: Advances in Neurology, 16 (1977) 133

224. Widmer, L.K.
Baitsch, R.
Development of occlusive arterial disease in lower limbs, Arch. Surg. 103 (1971) 545

225. Wiontzek, H.
Zur Frage der Leberschädigung durch Marcumar, Ther. d. Gegenw. 108 (1969) 1614

226. Woitinas, F.
Zum therapeutischen Wert der Aggregationshemmer, Med. Klin. 76 (1981) 692

227. Wright, J.S.
Myocardial infarction: its clinical manifestations and treatment with anticoagulants, Gruner & Stratten, London (1954) 392

228. Wüthrich, B.
Fabro, L.
ASS und Lebensmitteladditiva-Intoleranz bei Urtikaria, Asthma bronchiale und chronischer Rhinopathie, Schweiz. med. Wschr. 39 (1981) 1475

229. Zeitler, E.
Einfluß von ASS auf das Frühergebnis nach perkutaner Rekanalisation, Dtsch. med. Wschr. 26 (1973) 1285

230. Zekert, F.
Thrombosen, Embolien und Aggregationshemmer in der Chirurige, Fortschr. Med. 94 (1976) 1791

231. Zekert, F.
Kohn, P.
Vormittag, E.
Eine randomisierte Studie über die postoperative Thromboseprophylaxe mit ASS, Med. Welt 27 (1976) 1371

Lebenslauf

Name	SCHWABE, Friedrich
Geburtsdatum	29.03.1951 als Sohn der Eheleute Friedrich Schwabe selbst. Einzelhandelskfm. und Magda Schwabe, geb. Meyer
Geburtsort	3045 Bispingen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Schulbesuch	1957 - 1962 Volksschule Bispingen 1962 - 1967 Realschule Soltau 1967 - 1968 Höhere Handelsschule Soltau
Ausbildung	1968 - 1971 Praktikum Karstadt Lüneburg 1971 - 1972 Substitut Karstadt Iserlohn
Studium	1972 - 1975 Fachhochschule für Wirtschaft in Berlin Abschluß: "Betriebswirt grad." 1975 - 1981 Humanmedizin Berlin - Göttingen Praktisches Jahr: Städtisches Krankenhaus Lüneburg 17.12.1981 Approbation
Tätigkeit	01.01.81 - 31.12.82 KKH Uelzen, Ass. Arzt Chirurg. Abteilung 01.01.83 - 31.03.84 Grundwehrdienst als Stabsarzt der Marine in Eckernförde 01.04.84 - 30.06.84 Weiterbildungsassistent in Allgemeinarzt-Praxis ab 01.07.84 Röntgen-Abteilung - Hamburgisches Krankenhaus Bad Bevensen